

THESIS

MARBURG

1965

Über Umsetzungen
mit Naphthalimid und hydrierten Phthalimiden

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Philipps-Universität
zu
Marburg

vorgelegt von
Gunther Seitz
aus Hamburg

Marburg 1965

20
40
60



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0031

Über Umsetzungen mit Naphthalimid und hydrierten Phthalimiden

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Philipps-Universität
zu
Marburg

vorgelegt von

Gunther Seitz
aus Hamburg

Marburg 1965

Über Umsetzungen
mit Naphthalin und kyanischen Phthalimiden

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Grades
des Naturwissenschaftlichen Doktors
an der
Fakultät für Chemie
zu
Münster

Als Dissertation angenommen am: 1. 7. 1965
Berichterstatter: Professor Dr. H. Böhme
Mitberichterstatter: Professor Dr. K. Dimroth
Tag der mündlichen Prüfung: 14. 7. 1965

Meinen Eltern und meiner Frau gewidmet

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie in Marburg (Lahn) auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Böhme. Für seine stets wohlwollende Hilfe und großzügige Unterstützung möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen, über die an anderer Stelle ausführlich berichtet wird, bedanke ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Hellner und Herrn Dr. Burzlaff. Herrn Prof. Dr. Musso danke ich für einen wichtigen Hinweis.

Inhaltsverzeichnis

=====

A. Theoretischer Teil

	Seite
Einleitung	1
Darstellung von N-Chlormethylverbindungen aus Naphthalimid, cis-1,2,3,6-Tetrahydrophthalimid und cis-3,6-Endomethylen-tetrahydrophthalimid	3
Eigenschaften und Reaktivität der N-Chlormethyl-imide	6
Umsetzungen der N-Chlormethylimide mit den Natriumsalzen N-H-, O-H- und C-H-acider Verbindungen	8
Reduktion der N-substituierten Imide zu Aminoalkoholen	11
Veränderungen am Isoindolingerüst durch Umsetzungen an der Doppelbindung des Tetrahydrophthalimids und seiner Endomethylen-verbindung	13
Synthese von Cyclopenta-c-pyrrolidin-derivaten	15
Umsetzung der 3,4-Dicarboximido adipinsäure mit Ammoniak und Methylamin	21
Darstellung kondensierter Fünfringe aus Cyclopentantetracarbonsäure	24
a) Synthese des anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dipyrrolidin-systems	26
b) Darstellung des Cyclopenta-1,2c:3,4c'-octahydrodifurans und Konfigurations-beweis	38
c) Synthese des Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophans und Konfigurationsbeweis	44
Zusammenfassung	49

B. Experimenteller Teil

	Seite
Naphthalimidomethanol (7)	51
Naphthalimidochlormethan (10)	51
Methylen-bis-naphthalimid (17)	52
Naphthalimidomethylen-phthalimid (18)	52
Naphthalimidomethylen-pyrrol (19)	53
Naphthalimidomethylen-acetat (20)	53
Naphthalimidomethyl-phenyl-sulfon (21)	54
Naphthalimidomethyl-methylmalonsäure- diäthylester (22)	54
Naphthalimidomethyl-diphenyl-acetaldehyd (23)	55
Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid (5)	55
Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimido-methanol (8)	56
Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimido-chlormethan (11)	56
Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimido-brommethan (11a)	57
Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimidomethyl-methyl- malonsäure-diäthylester (24)	58
2-Methyl-2($\Delta^{5'}$ -cis-tetrahydroisindoliny- methyl)-1,3-propandiol (28)	58
Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimidomethyl-methyl- acetessigsäure-äthylester (25)	59
2-Methyl-2($\Delta^{5'}$ -cis-tetrahydroisindoliny- methyl)-1,3-butandiol (25a)	59
Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimid (6)	60
Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimido- methanol (9)	60
Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimido- chlormethan (12)	60
Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimido- brommethan (12a)	61
Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimido- methyl-methyl-malonsäure-diäthylester (26)	61
Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimido- methyl-methyl-acetessigsäureäthylester (27)	62
2-Methyl-2(4'-7'-endomethylen- $\Delta^{5'}$ -cis-tetra- hydroisindoliny-methyl)-1,3-propandiol (29)	62

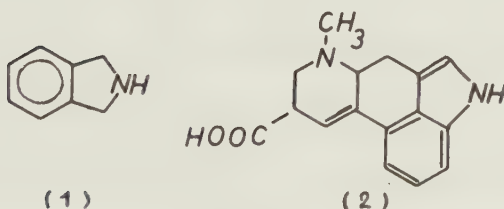
Cis-Tetrahydrophthalimido-4,5-oxiran (30)	62
Cis-Tetrahydrophthalimidomethyl-methylmalonsäure-diäthylester-4,5-oxiran (31)	63
3,4-Dicarboximido-adipinsäure (32)	64
N-Methyl-3,4-dicarboximido-adipinsäure-dimethylester (33)	65
3,4-bis- β,β' -Oxyäthyl-N-methyl-pyrrolidin (34)	65
4,5-N-Methyl-dicarboximido-cyclopentanon-carbonsäure-methylester (35)	66
3,4-N-Methyl-dicarboximido-cyclopentanon-1 (36)	67
N-Methyl-cyclopenta-c-pyrrolidin-5-ol (36a)	68
2,3-Dicarboximido-cyclopentan-1,4-dicarbonsäure (38)	69
2,3-Dicarboximido-cyclopentan-1,4-dicarbonsäure-diäthylester (39)	70
N-Methyl-2,3-dicarboximido-cyclopentan-1,4-dicarbonsäure-diäthylester (40)	70
N-Methyl-cyclopenta-c-pyrrolidin-4,6-bis-carbinol (41)	71
Umsetzung von 3,4-Dicarboximido-adipinsäure mit Methylamin zum N,N'-Dimethyl-3,3'-bis-succinimid (42b)	72
N,N'-Dimethyl-bipyrrolidyl-(3,3') (43b)	73
All-cis-Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (44)	74
Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure-diimid (46)	75
Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure-N,N'-dimethyl-diimid (47)	75
anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-N,N'-dimethyl-dipyrrolidin (52)	76
anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-N,N'-tetramethyl-dipyrrolidinium-dijodid (53)	77
All-cis-Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure-tetraäthylester (57)	77
All-cis-Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbinol (58)	78
syn-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-octahydro-difuran (59)	79
Tosylierung von Cyclopentan-tetracarbinol	79

	Seite
Umsetzung des Ditosylats mit Natriumsulfid	80
syn-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophan (63)	82
syn-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophan-di- sulfon (72)	83
Meßreihen zur Bestimmung der Dipolmomente	83
anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dipyrrolidin (52a)	85

A. THEORETISCHER TEIL

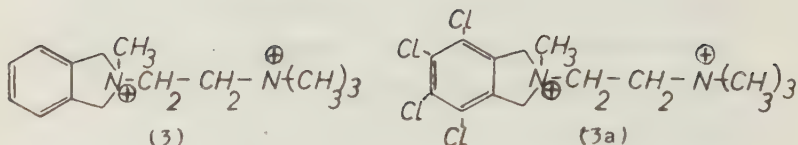
Einleitung

Vor einiger Zeit schilderten Z. J. VEJDELEK¹⁾ und an anderer Stelle L. M. RICE²⁾ neuartige Typen synthetischer Arzneimittel, die als "Ganglienblocker" eine ausgesprochen blutdrucksenkende Wirkung entfalten. Grundkörper fast aller dieser Pharmaka ist das Isoindolin (1), ein Baustein des aus Mutterkorn isolierten Alkaloids Lysergsäure (2).



Bauprinzip vieler dieser pharmakologisch wirksamen Stoffe ist, daß neben dem Isoindolgerüst - das in vielfältiger Weise variiert, ergänzt und substituiert ist - jeweils zwei quartäre Ammoniumzentren vorhanden sind, die durch zwei Methylengruppen voneinander getrennt sind, dem folgenden Prototyp entsprechend:

-
- 1) Z. J. VEJDELEK, Arzneimittelforsch. 10, 808 (1960)
2) L. M. RICE u. C. H. GROGAN, J. med. pharmac. Chem. 6, 802 (1963); dort weitere Lit. zitiert



In Anlehnung an diese Verbindungen, von denen das Ecolid® (3a) schon seit 1957 als Blutdrucksenker bei Hypertonie in der klinischen Praxis bewährt ist, dürften auch die von H. BÖHME und Mitarbeitern³⁾ dargestellten γ -Aminoalkohole pharmakologisch interessant sein, zeigen sie doch ebenfalls das Isoindolgerüst, weisen aber anstelle des zweiten Ammoniumzentrums alkoholische Gruppen auf.

Zur Darstellung weiterer derartiger Substanzen mit potentieller blutdrucksenkender Wirkung schienen mir als Ausgangsstoffe das käufliche Naphthalsäureanhydrid, sowie hydrierte Phthalsäureanhydride gut geeignet. Letztere sind durch die von O. DIELS und K. ALDER⁴⁾ vor etwa fünfunddreißig Jahren gefundene Diensynthese aus Butadien bzw. Cyclopentadien und Maleinsäureanhydrid leicht zugänglich geworden. In

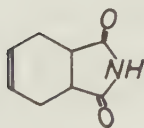
3) H. BÖHME u. Mitarb., Arch. Pharm. 292, 677 (1959)

4) O. DIELS u. K. ALDER, Liebigs Ann. Chem. 460, 98 (1928)
Liebigs Ann. Chem. 470, 62 (1929)

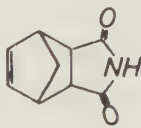
wenigen, einfachen Syntheseschritten sollten Umsetzungen mit diesen Anhydriden zu substituierten, bisher unbekannten, hydrierten Isoindolen bzw. Isochinolinen führen.

Darstellung von N-Chlormethyl-verbindungen aus Naphthalimid, cis-1,2,3,6-Tetrahydrophthalimid und 3,6-Endomethylen-tetrahydrophthalimid.

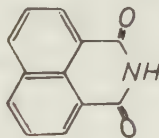
Mit wässriger Ammoniaklösung umgesetzt, reagieren die Anhydride zu den entsprechenden Säureamiden bzw. Ammoniumsalzen, die durch anschließendes Erhitzen dehydratisiert und zu Imiden cyclisiert werden können. Naphthalimid⁵⁾ (4), cis-1,2,3,6-Tetrahydrophthalimid⁶⁾ (5) und cis-3,6-Endomethylen-tetrahydrophthalimid⁷⁾ (6) entstehen als gut kristallisierende Substanzen in Ausbeuten über 80 % der Theorie und lassen sich aus Eisessig bzw. Wasser nach Zusatz von etwas Aktivkohle leicht umkristallisieren.



(5)



(6)



(4)

5) A.P.KARISHIN, Chem.Abstr. 52, 17197a (1958)

6) J.E.GILL u. J.MUNRO, J. chem. Soc.(London) 1952, 4630

7) S.C.HARVEY, J.Amer. chem. Soc. 71, 1121 (1949)

Umsetzungen an dem durch zwei Carbonylgruppen aktivierten Imidstickstoff führten zu substituierten Imiden, woraus dann durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid die gewünschten Stickstoffbasen entstehen sollten.

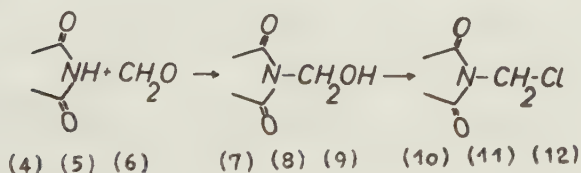
Schon im Jahre 1898 setzte F. SACHS⁸⁾ Phthalimid mit wässriger Formaldehydlösung um und erhielt in sehr guten Ausbeuten das leicht kristallisierende Phthalimidomethanol. Auf ähnliche Weise gelang mir die Darstellung des Naphthalimidomethanols (7), wenn ich das Naphthalimid vor der Umsetzung mit Formaldehyd in Dimethylformamid auflöste. Die Methylolverbindungen des Tetrahydrophthalimids (8) und seines Endomethylenderivates (9) stellte ich nach einer etwas variierten Methode dar⁹⁾, indem ich äquivalente Mengen Paraformaldehyd und Imid unter Zusatz einiger Tropfen wässriger Methylaminlösung zusammenschmolz und etwa 10 - 15 Minuten bei der Schmelztemperatur beließ. In allen Fällen erhielt ich die Imidomethanole als schön kristallisierende Verbindungen, die sich aus Dioxan oder Tetrahydrofuran unter Zusatz von wenig Formaldehydlösung unkristallisieren ließen. Der Formaldehyd ist locker an den Imidstickstoff gebunden; bei längerem Aufbewahren zeigt sich

8) F. SACHS, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 3220 (1898)

9) Dtsch. Reichs-Pat. 164610 Kalle & Co., C. 1905II, 1751

deutlich der Geruch nach Formaldehyd, der sich auch bemerkbar macht, wenn die Substanz über den Schmelzpunkt hinaus erhitzt wird.

Diese N-Hydroxymethyl-verbindungen ließen sich nun mit Phosphorpenta- oder -trichlorid sehr glatt in die N-CHormethyl-imide (10), (11) und (12) überführen, eine Reaktion, die schon CHERBULIEZ und Mitarbeiter¹⁰⁾ zur Darstellung des Succinimido-chlormethans sowie in neuerer Zeit H. BÖHME¹¹⁾ zur Herstellung α -halogenierter Amide und Phthalimide mit bestem Erfolg anwandten. Es ist vorteilhafter, als Chlorierungsmittel anstelle von Phosphorpentachlorid das Trichlorid einzusetzen, weil dann nicht das als lästiges Nebenprodukt anfallende Phosphoroxychlorid aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden muß. Am besten verfährt man so, daß äquimolare Mengen Phosphortri-



chlorid oder -bromid und der Methylolverbindung in einem indifferenten Lösungsmittel wie abs. Äther oder

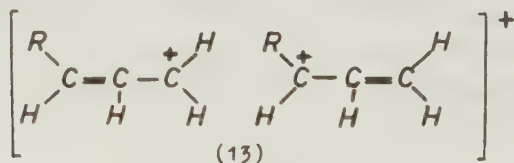
10) E. CHERBULIEZ u. E. FEER, *Helv. chim. Acta* 5, 678 (1922)

11) H. BÖHME, *Angew. Chem.* 69, 185 (1957)

Tetrahydrofuran erwärmt werden, bis alles gelöst ist. Nach vierundzwanzigstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird von etwa ausgeschiedener Phosphoriger Säure abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Die zurückbleibenden Kristalle lassen sich dann aus Ligroin oder Petroläther, das Naphthalimidochlormethan (10) am besten aus Tetrahydrofuran umkristallisieren.

Eigenschaften und Reaktivität der N-Chlormethyl-imide.

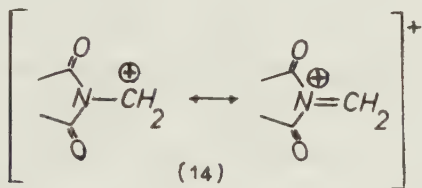
Die auf diese Weise leicht zugänglichen N-Chlormethyl-imide zersetzen sich mit Wasser relativ schnell. In ihrer Reaktionsfreudigkeit nehmen sie eine Mittelstellung ein zwischen den α -halogenierten Aminen und den gewöhnlichen Alkylhalogeniden. Ein Vergleich mit den Allylhalogeniden bietet sich an; diese sind mit Wasser ebenfalls leicht hydrolysierbar¹²⁾ und bei ihrer Ionisation entsteht ein Carboniumion, das sich durch zwei Resonanzformeln (13) beschreiben läßt:



Diese drücken aus, daß die positive Ladung über ein drei Kohlenstoffatome umfassendes π -Orbital verschmiert

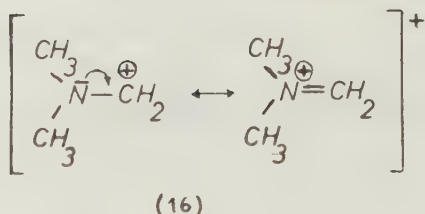
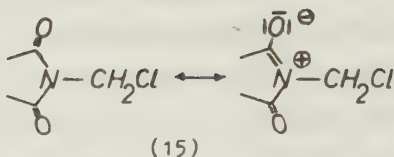
12) J. v. BRAUN u. Z. KÖHLER, Ber.dtsch.chem.Ges. 51,79 (1918)

und nicht am α -Kohlenstoff lokalisiert ist. Ganz ähnlich verteilt sich die positive Ladung bei den -halogenierten Imiden über ein allerdings nur zwei Atome umfassendes π -Orbital und bildet ein resonanzstabilisiertes Carbimmonium-ion (14):



Die Beweglichkeit des Halogens ist durch diese Mesomerie vergrößert; es dürfte verständlich sein, daß damit einem stärker nucleophilen Agens der Angriff auf das Carbonium-Kation sehr viel leichter möglich ist. So läßt sich die erhöhte Reaktivität der Imidochlormethane im Vergleich mit gewöhnlichen Alkylhalogeniden deuten.

Eine andere Mesomeriemöglichkeit (15) zeigt den Unterschied, der in der Reaktivität und dem ganzen chemischen Verhalten zwischen α -halogenierten Imiden und Aminen liegt:



Das freie Elektronenpaar am Imidstickstoff wird für Mesomerien mit den Carbonylsauerstoffen beansprucht; es steht also für die Resonanzstabilisierung des Carb-immoniumions nicht voll zur Verfügung, wie es bei den α -halogenierten Aminen (16) der Fall ist. Letztere sind im Gegensatz zu den Imidochlormethanen salzartig, unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln und mit Wasser momentan zersetzlich.

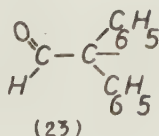
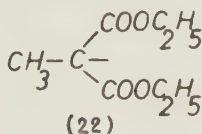
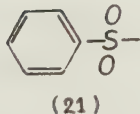
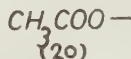
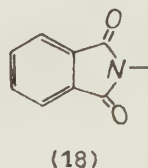
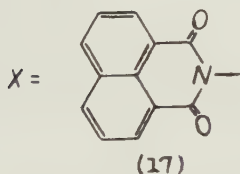
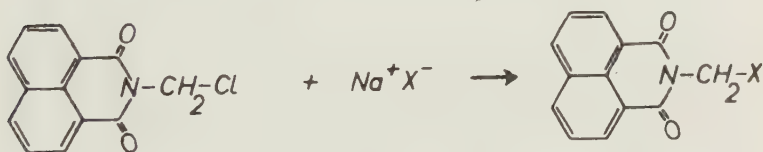
Umsetzungen der N-Chlormethyl-imide mit den Natrium-salzen N-H-, O-H- und C-H-acider Verbindungen.

Die Chlor- bzw. Brommethanverbindungen sollten nun einmal zur Imidomethylierung von β -Dicarbonylverbindungen mit nur einem aciden Wasserstoff geeignet sein, wie H. BÖHME und Mitarbeiter¹³⁾ am Beispiel des Phthal-

13) H. BÖHME, R. BROESE u. F. EIDEN, Chem.Ber. 92,1258 (1959)

und Succinimidochlormethans schon zeigten. Andererseits können die Chlormethylverbindungen aber auch mit N-H- und O-H-aciden Substanzen glatt reagieren, wie ich durch Umsetzungen des Naphthalimidochlormethans (10) leicht zeigen konnte.

Ließ ich beispielsweise das Naphthalimidochlormethan in Dimethylformamid mit dem Natriumsalz des Phthalimids oder des Naphthalimids, ebenfalls in Dimethylformamid suspendiert, nur kurze Zeit reagieren, so konnten die zu erwartenden Methylene-bis-imide (17) und (18) in guter Ausbeute isoliert werden.



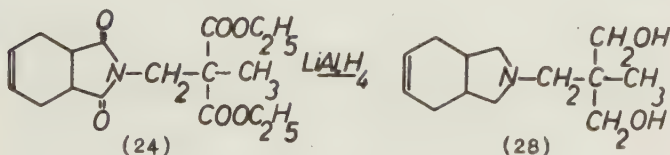
Ähnlich glatt verlief die Reaktion mit Pyrrol-Kalium in abs. Dioxan, wobei das Pyrrol am Stickstoff-Atom substituiert wird, wie aus dem Infrarotspektrum eindeutig zu entnehmen ist, das keine NH-Bande mehr zeigt (19).

Bei der Umsetzung der Chlormethylverbindung mit Natriumacetat entsteht der entsprechende Ester (20), während mit Benzolsulfinat das Carbeniumkation bekanntlich nicht am Sauerstoff, sondern am Schwefel alkyliert und das Naphthalimido-methyl-phenyl-sulfon (21) bildet. Ohne Schwierigkeiten ließen sich die α -halogenierten Imide mit den Natriumsalzen α -alkylierter Malonester oder Acetessigester sowie mit Diphenylacetaldehyd in trockenem Tetrahydrofuran oder Dioxan zu den imidomethylierten Verbindungen umsetzen. Naphthalimido-chlormethan reagierte mit Methyl-malonester zu einem Naphthalimidomethyl-methylmalonsäure-diäthylester (22) oder mit dem aus Diphenylacetaldehyd und Natriumhydrid erhaltenen Natrium Salz zum Naphthalimidomethyl-di-phenyl-acetaldehyd (23). Tetrahydrophthalimido-chlormethan und die entsprechende Endomethylenverbindung ließ ich in gleicher Weise mit den Natriumsalzen des Methylmalonesters und des Methylacetessigesters reagieren und erhielt die imidomethylierten Verbindungen in guten Ausbeuten (24), (25), (26) und (27). Die auf diese Weise erhaltenen substituierten Imide sollten nun mit Lithiumaluminiumhydrid glatt zu

reduzieren sein, eine Umsetzung, die zu den gewünschten, pharmakologisch interessanten Stickstoffbasen führen würde.

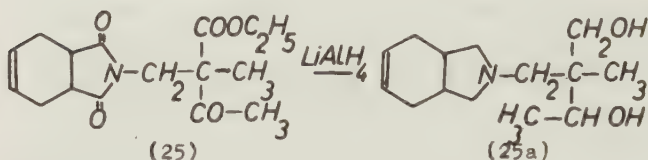
Reduktion der N-substituierten Imide zu Aminoalkoholen

Trotz mehrfacher Versuche und Variation der Reaktionsbedingungen gelang die Reduktion der substituierten Naphthalimide nicht; beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches wurden lediglich teerartige Zersetzungsprodukte erhalten. Erfolgreicher verliefen dagegen die Umsetzungen der substituierten Phthalimidderivate mit Lithiumaluminiumhydrid in trockenem Äther. In etwa 60-prozent. Ausbeute gelingt z. B. aus 1,2,3,6-Tetrahydro-phthalimidomethyl-methylmalonsäure-diäthylester (24) die Darstellung des 2-Methyl-2(Δ^5 -cis-tetrahydroiso-indolinyI-methyl)-1,3-propandiol (28), eines kristallinen γ -Aminoalkohols, der sich aus Petroläther umkristallisieren läßt und bei 59° C schmilzt.

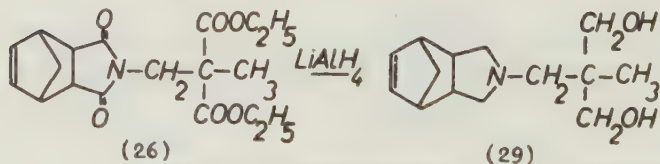


Die Reduktion des entsprechenden Methylacetessigsäure-äthylester-derivates (25) führt zu einem substituierten Butandiol, dem 2-Methyl-2(Δ^5 -cis-tetrahydroisoindo-

linyl-methyl)-1,3-butandiol (25a), einer hochviskosen Flüssigkeit, die im Vakuum bei 0,6 Torr aus einem Luftbad von 135° C destillierbar ist.



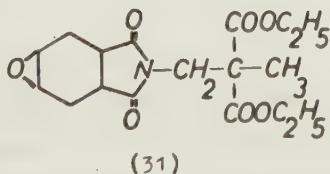
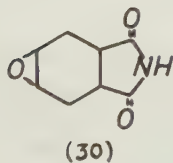
Die gleichen Reaktionen an den entsprechenden Endomethylen-verbindungen führten über den Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimidomethyl-methylmalonsäurediäthylester (26) zum 2-Methyl-2(4',7'-endomethylen- $\Delta^{5'}$ -cis-tetrahydro-isoindolinyl-methyl)-1,3-propandiol (29), ebenfalls eine kristalline Base, die auch aus Petroläther in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 56° C anfällt.



Veränderungen am Isoindolgerüst durch Umsetzungen an der Doppelbindung des Tetrahydrophthalimids und seiner Endomethylenverbindung

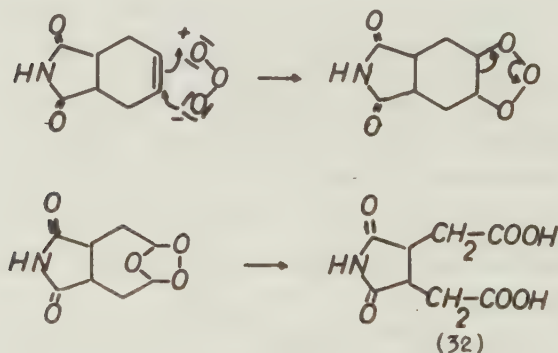
Es dürfte nun weiterhin von Interesse sein, zu untersuchen, welche Änderungen der pharmakologischen Eigenschaften eintreten, wenn das Isoindolsystem nicht am Stickstoff, sondern im ankondensierten Sechsring chemischen Veränderungen unterworfen würde.

Diese Überlegungen gaben Anlaß zu Umsetzungen an den isolierten Doppelbindungen der hydrierten Phthalimide. Sehr glatt verliefen Reaktionen mit Phthalmonopersäure in Tetrahydrofuran; so konnte beispielsweise das Epoxyd des Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimids (30), das auf anderem Wege schon B. PHILIPPS und P. S. STARCHER¹⁴⁾ durch Oxydation mit Peressigsäure herstellten, in 60-prozent. Ausbeute isoliert werden. In noch höherer Ausbeute gelang die Epoxydierung des Malonesterderivates (24) zu (31). Es handelt sich bei diesen Oxiranen um farblose, kristalline Substanzen, die aus Acetonitril bzw. Äther umkristallisierbar sind.



14) B. PHILIPPS u. P.S. STARCHER C. A. 54 (1960), 1362^d

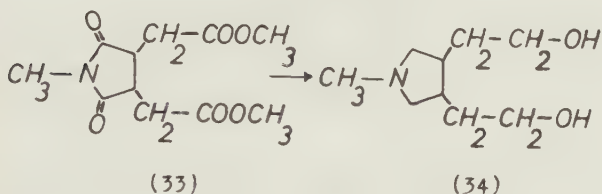
Viel versprechend schien die Umsetzung der Imide mit Ozon, das sich nach R. CRIEGEE in einer 1,3-dipolaren Addition an die C,C-Doppelbindung anlagert; das zunächst entstehende Molozonid stabilisiert sich anschließend zum Sekundärozonid, das als viskoses Öl nach Abdampfen des Lösungsmittels isoliert werden kann. Die Oxydation des Ozonids mit Perameisensäure¹⁵⁾ führt zur endgültigen Aufspaltung des Ringes und in über 70-prozent. Ausbeute läßt sich die 3,4-Dicarboximido-adipinsäure (32) isolieren, eine farblose, gut kristallisierende Substanz, die aus wenig Wasser umkristallisiert werden kann und bei 260° C schmilzt.



Mit ätherischer Diazomethanolösung ließ sich die Imido-adipinsäure in den Ester (33) überführen. Dabei reagierten nicht nur die zwei Carboxylgruppen, sondern

15) P. S. BAILEY, J. org.Chem. 22, 1548 (1957)

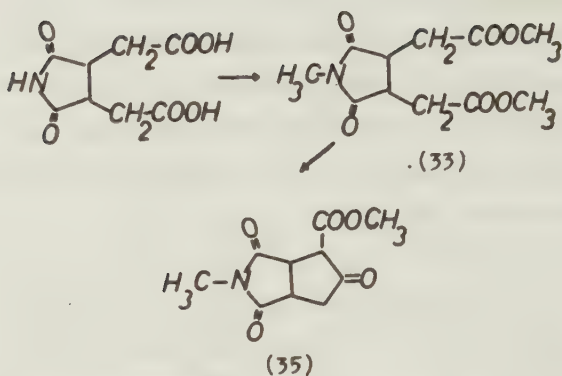
es wurde auch der Imidstickstoff methyliert. Bei der Reduktion mit Lithiumalanat erhielt ich ein 3,4-bis- β -oxyäthyl-N-methyl-pyrrolidin (34), wiederum ein Aminoalkohol mit pharmakologischem Interesse, der sich mit Methyljodid in das kristalline Methojodid umsetzen ließ.



Synthese von Cyclopenta-c-pyrrolidinderivaten

Über den Ester (33) schien es nun möglich, das Fünf-sechs-ringsystem des Tetrahydrophtalimids in ein Fünf-fünf-ringsystem umzuwandeln.

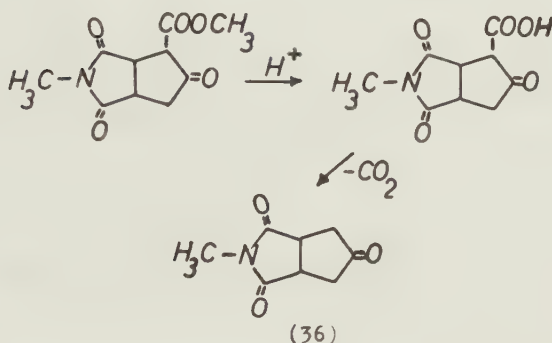
Tatsächlich konnte ich bei Gegenwart von Natrium und etwas Natriummethylat in einem Gemisch von absolutem Toluol und Dioxan eine intramolekulare Esterkondensation durchführen, die zum 4,5-N-Methyl-dicarboximidocyclopentanon-(2)-carbonsäure-methylester (35) führte; der Ketonester fiel in etwa 40-prozent. Ausbeute an als äußerst zähflüssiges Öl, das sich durch Destillation bei 10^{-2} Torr aus einem Luftbad von 120 - 140° C reinigen ließ.



Daß es sich bei der hochviskosen Flüssigkeit um die gesuchte Verbindung handelte, ließ sich zunächst aus qualitativen Nachweisen eindeutig folgern. Die äthanolische Lösung des Ketoesters zeigte, mit Eisen-III-chlorid versetzt, die für Enole typische rotviolette Färbung. Beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure und leichtem Erwärmen trat Decarboxylierung ein; das entweichende Kohlendioxid konnte mit Barytwasser identifiziert werden. Erhitzte ich den Ketoester mit Alkalilauge, so trat Amingeruch auf.

Nach längerer Aufbewahrung des Öls bei Raumtemperatur bildeten sich schließlich Kristalle, die, aus Äthanol umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 105°C zeigten. Das bei der säurekatalysierten Decarboxylierung entstehende Keton (36) ließ sich in guter Ausbeute isolieren, wenn ich den Ketoester (35) mehrere Tage, in 6n Salzsäure gelöst, bei Raumtemperatur stehen ließ und nach beendeter Kohlendioxid-entwicklung mit

Methylen-chlorid ausschüttelte. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels fiel das Keton in Form farbloser Kristalle an, die nach dem Umkristallisieren aus Äther/Methylenchlorid einen Schmelzpunkt von 122° C aufwiesen.

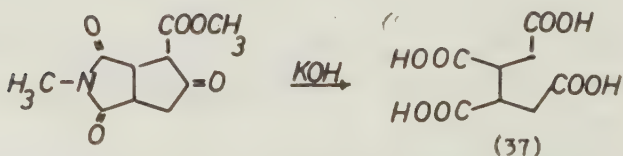


Zur weiteren Charakterisierung des 3,4-N-Methyl-dicarb-oximido-cyclopentanon-1 (36) stellte ich das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon her, das sich durch mehrfaches Umkristallisieren aus Acetonitril schmelzpunktsrein erhalten ließ.

Mit Lithiumalanat ließ sich das Keton zu einem Amino-alkohol reduzieren, dem N-methyl-cyclopenta-c-pyrroli-din-5-ol (36a), das sich mit Methylbromid zu einem kristallinen Methobromid umsetzen ließ vom Schmelzpunkt 183° C.



Unter den Bedingungen der Säurespaltung, das heißt bei der Verseifung mit einem Überschuß an 20-prozent. Alkalilauge durch Kochen unter Rückfluß^{16a)}, spaltet bei dem Ketoester (35) auch der Imidring auf und es bildet sich unter Austritt von Methylamin das Alkalisalz der bereits auf anderem Wege hergestellten¹⁶⁾ Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (37), die beim Ansäuern in wenig guter Ausbeute anfällt.

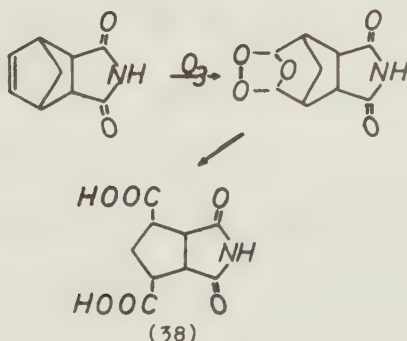


Die eben beschriebene Umsetzung, die über die Ozonspaltung und anschließende Dieckmann-Kondensation zu dem gewünschten Fünf-fünf-ringsystem führte, verlief

¹⁶⁾ K.v.AUWERS, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 1114 (1894)

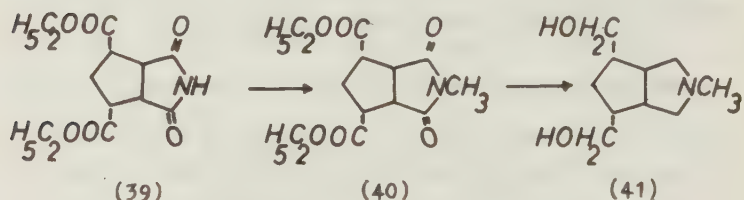
^{16a)} R. MAYER, Neuere Methoden d.präp.Org.Chem. II, 69 (1960)

mit einer Gesamtausbeute von etwa 25 % der Theorie wenig befriedigend. Wesentlich eleganter gelang die Darstellung von substituierten Cyclopenta-c-pyrrolidinen, wenn Δ^4 -Endomethylen-tetrahydrophthalimid (6) in Eisessig ozonisiert wurde. Oxydierte ich das wieder als viskoses Öl anfallende Ozonid mit Perameisensäure, so konnte in fast 70-prozent. Ausbeute die 2,3-Dicarboximido-cyclopentan-1,4-dicarbonsäure (38) isoliert werden, als feinkristallines, farbloses Produkt mit einem Schmelzpunkt von 250° C.



Mit Äthanol lieB sich die Dicarbonsäure leicht azeotrop verestern, setzte ich Benzol als Schleppmittel und einige Milliliter konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator hinzu. Nach der Reduktion des Esters (39) mit Lithiumalanat war das zu erwartende Amin nur in geringer Menge zu isolieren; dies findet seine Erklärung

darin, daß beim Eintropfen des Imids in die Suspension von Lithiumalanat und Tetrahydrofuran sofort Salzbildung am Imidstickstoff eintritt. Das entstandene Salz ist so schwer löslich, daß es der Reduktion entzogen ist. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde der Imidstickstoff mit Diazomethan in Tetrahydrofuran methyliert, wobei in quantitativer Ausbeute N-Methyl-2,3-dicarboximido-cyclopentan-1,4-



dicarbonsäure-diäthylester (40) isoliert werden konnte in Form farbloser Kristalle mit dem Schmelzpunkt $135-6^\circ \text{C}$. Diese Verbindung ließ sich nun glatt in trockenem Tetrahydrofuran zum N-Methyl-cyclopentac-pyrrolidin-4,6-biscarbinol (41) umsetzen. In über 70-prozent. Ausbeute konnte die freie Base als kristallines, farbloses Produkt mit dem Schmelzpunkt 120°C erhalten werden. Der Grundkörper dieser Verbindung, das Cyclopentac-pyrrolidin, wurde 1959 von R. GRIOT bereits beschrieben.¹⁷⁾ Mit Methyljodid in Tetrahydrofuran reagiert das Amin quantitativ zum

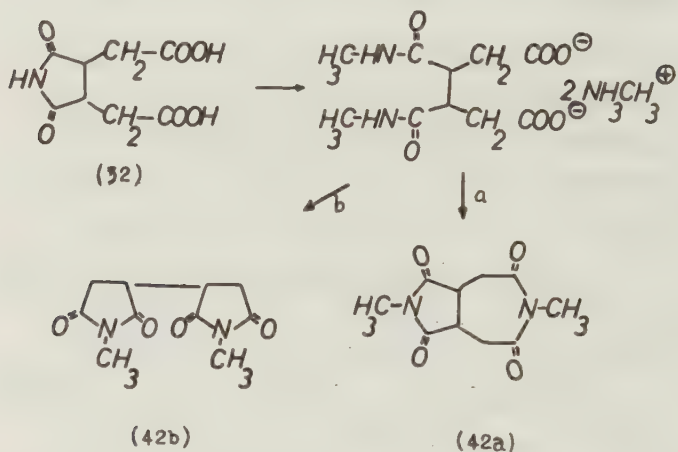
17) R. GRIOT, *Helv. Chim. Acta* 42, 67 (1959)

ebenfalls kristallinen Methojodid.

Umsetzung der Imidoadipinsäure mit Ammoniak und Methylamin

Bei genauerer Betrachtung des Moleküls der 3,4-Dicarboximido-adipinsäure (32) sollte neben der oben beschriebenen Ringverengung des Sechsrings im Tetrahydrophthalimid auch eine Erweiterung in einen Siebenring unter Einführung eines neuen Heteroatoms möglich sein. In der Tat glaubte ich auch, ein Fünf-Sieben-ringsystem dargestellt zu haben, als ich die Imidoadipinsäure mit wässriger Ammoniaklösung zu einem Diimid cyclisierte. Ich erhielt ein kristallines Produkt, das in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich und lediglich aus heißem Wasser umkristallisierbar war. Die Ergebnisse der Verbrennungsanalysen stimmten sehr gut auf die vermutete Verbindung. Wegen der schlechten Löslichkeit versuchte ich mit Methylamin noch das N-Methylimid herzustellen, das bessere Löslichkeitseigenschaften haben sollte. Wieder erhielt ich ein schön kristallines, farbloses Produkt, dessen Analysenwerte aber nicht auf die erwartete Substanz stimmten, sondern auf die Anwesenheit einer weiteren Methylgruppe hindeuteten. Die Umsetzung war also nicht eindeutig verlaufen, denn während der Reaktion war der

schon geschlossene Imidring aufgespalten, womit es zwei Möglichkeiten gab, ein Bis-imid zu bilden (42a) oder (42b):



Der erste Weg (a), der zu dem gesuchten N-Methyl-adipinimid-derivat (42a) führt, scheint aus sterischen Gründen unwahrscheinlicher als der zweite (b); in jedem Falle ist die Bildung von Fünfringimiden bevorzugt vor einem Siebenringschluß. Bekanntlich läßt sich ja auch aus Bernsteinsäure sehr viel leichter das Succinimid herstellen als mit Adipinsäure das Adipinimid. Daß die Reaktion tatsächlich allein nach Weg (b) verläuft, läßt sich aus dem Infrarot-Spektrum des erhaltenen Bisimids schließen:

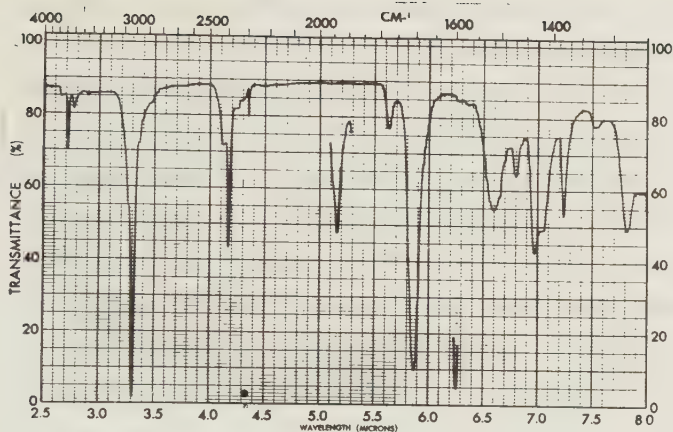
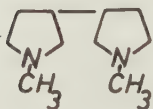


Abb. 1 Infrarot-Spektrum von N,N'-Dimethyl-3,3'-bis-succinimid (42b), 0,5 g in 50 ml Chloroform gelöst, Schichtdicke 0,1 mm.

Das für Säureimide charakteristische Dublett der Carbonyl-valenzschwingung liegt bei 1779 cm^{-1} ($5,62\text{ }\mu$) und 1709 cm^{-1} ($5,85\text{ }\mu$). Fast genau bei diesen Wellenzahlen absorbiert auch das N-Methyl-succinimid, dessen Banden bei 1779 cm^{-1} ($5,62\text{ }\mu$) und 1706 cm^{-1} ($5,86\text{ }\mu$) liegen. Läge in dem von mir hergestellten Bisimid ein Siebenring vor, so wäre neben den eben beschriebenen Carbonyl-valenzschwingungen des Fünfringimids zumindest noch eine starke Bande um 1650 cm^{-1} ($6,06\text{ }\mu$) zu erwarten, wie sie beispielsweise das N-Methyl-caprolactam aufweist. Da in diesem Bereich jedoch keine Absorption erfolgt, kann kein Siebenringimid vorliegen; es handelt sich bei dem isolierten Produkt also um ein N,N'-Dimethyl-3,3'-bis-succinimid (42b).

Mit Lithiumalanat ließ sich aus dem Bis-Imid in abs. Tetrahydrofuran ein N,N'-Dimethyl-bis-amin herstellen, das nach der obigen Konstitutionszuordnung nicht das gewünschte N,N'-Dimethyl-pyrrolidino-3,4-d-octahydro-azepin (43a) darstellt, sondern das N,N'-Dimethyl-bipyrrolidyl-(3,3') (43b) sein muß. Das Diamin ist eine ölige, basische Flüssigkeit mit typischem Amingeruch, die bei 12 Torr und 98° C destillierte und mit Methyljodid ein kristallines Methojodid lieferte.



(43b)



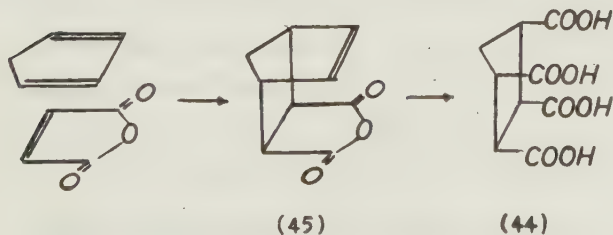
(43a)

Darstellung kondensierter Fünfringe aus Cyclopentan-tetracarbonsäure

Bisher standen im Vordergrund meines Interesses Substanzen, die entweder am Stickstoff substituierte Isoindole darstellten oder durch Ringverengung vom gleichen System hergeleitet werden konnten und in das Gebiet der kondensierten Fünfringe führten. In eben diesen Bereich gelangte ich durch Umsetzungen mit

Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (44), die durch Oxydation aus dem Endomethylen-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (45) zugänglich ist. Bereits E. H. FARMER und F. L. WARREN¹⁸⁾ haben das Diels-Alder-Addukt aus Cyclopentadien und Maleinsäureanhydrid mit Kaliumpermanganat an der Doppelbindung gespalten, zu einer Zeit allerdings, da die Struktur dieser Verbindung noch nicht festgelegt war. Wenig später wurde diese Frage von O. DIELS und K. ALDER¹⁹⁾ durch eindeutig verlaufende chemische Reaktionen gelöst und für das Addukt die Konstitution eines 3,6-Endomethylen- Δ^4 -tetrahydrophthalsäure-anhydrids (45) abgeleitet. Damit steht auch die Konstitution des Oxydationsproduktes fest; es muß sich um die Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure handeln.

Die Konfiguration dieser Säure ist zwangsläufig mit



18) E.H.FARMER u. F.L.WARREN, J. chem.Soc. (London) 1929, 907

19) O. DIELS u. K.ALDER, Liebigs Ann.Chem. 478, 137 (1930)

ihrer Entstehung festgelegt, wie obiges Formelbild verdeutlicht. Da durch Untersuchungen von K. ALDER und G. STEIN²⁰⁾ für die 3,6-Endomethylen- Δ^4 -tetrahydrophthalsäure die Endstellung (45) der beiden Carboxylgruppen erwiesen ist, müssen die vier Carboxylgruppen der Cyclopentan-tetracarbonsäure cisständig zueinander angeordnet sein, das heißt, alle befinden sich auf derselben Seite der Ringebene des Cyclopentans.

Die Darstellung der all-cis-Cyclopentan-tetracarbonsäure aus Endomethylen- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäureanhydrid kann mit verschiedenen Oxydationsmitteln erfolgen. Eine präparativ besonders einfache Methode ist die Ozonisierung in Eisessig mit anschließender oxydativer Spaltung des Ozonids durch Perameisensäure in Abwandlung einer Vorschrift von H. WILMS²¹⁾. Dieser Weg wurde von mir beschritten. Er liefert das Produkt in fast reiner Form und etwa 70-prozent. Ausbeute. Versuche mit 60-prozent. Salpetersäure als Oxydationsmittel unter Zusatz katalytischer Mengen Ammoniumvanadat²²⁾ ergaben mit 40 % weit geringere Ausbeuten.

- a) Synthese des anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dipyrrolidin-systems

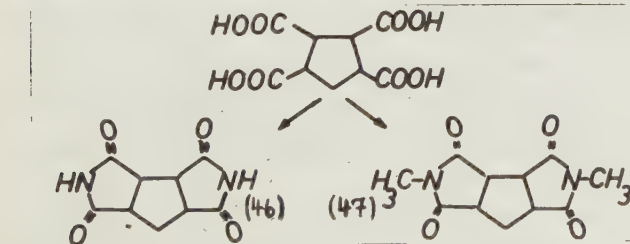
Zur Herstellung der gewünschten kondensierten drei Fünfringe machte ich mir wieder die klassische Methode

20) K. ALDER u. G. STEIN, Liebigs Ann.Chem. 504, 228 (1933)
514, 3 (1934)

21) H. WILMS, LIEBIGS Ann.Chem. 567, 96 (1950)

22) HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chem., Band VIII, Sauerstoffvbdg. III, S. 396

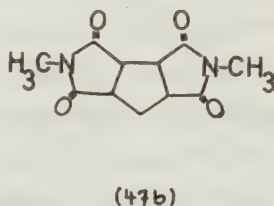
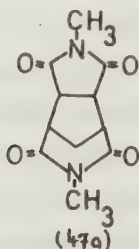
zur Darstellung von Säureimiden zunutze, die schon H. FEHLING²³⁾ im vorigen Jahrhundert anwandte, um aus Bernsteinsäure Succinimid herzustellen. Die konzentriert-wässrige Lösung der Tetrasäure wurde vorsichtig mit überschüssiger, wässriger Ammoniaklösung versetzt und das gebildete Tetra-ammoniumsalz durch Erhitzen auf etwa 200° C dehydratisiert und cyclisiert. Es erwies sich als unzweckmäßig, die Ammoniakflüssigkeit der ungelösten Säure zuzusetzen, da dann durch Zusammenbacken und örtliche Überhitzung braungefärbte Zersetzungsprodukte auftraten. Die Ausbeuten dieses einfachen Verfahrens waren mit 60 - 70 % der Theorie überraschend gut. Eine befürchtete Polymerisation und Verharzung anstelle des intramolekularen Ringschlusses blieb aus. Das in Wasser aufgenommene Rohprodukt ließ sich nach Behandlung mit etwas Tierkohle und zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser in Form farbloser Kristalle mit dem Schmelzpunkt von 264 - 266° C isolieren. In der Literatur ist das so erhaltene Bisimid (46) meines Wissens noch nicht beschrieben. Ebenso unbe-



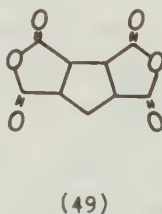
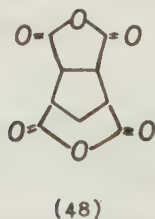
23) H. FEHLING, LIEBIGS Ann. Chem. 49, 198

kannt ist das entsprechende N,N'-Dimethyl-cyclopentan-tetracarboxy-bisimid (47), dessen Darstellung in analoger Weise gelang. Aus Methylenchlorid umkristallisiert, fiel die Verbindung als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 232° C an.

Theoretisch ergeben sich zwei Konstitutionsmöglichkeiten (47a) und (47b) für die entstandenen Bisimide,



existieren doch auch zwei konstitutionsverschiedene Anhydride der Cyclopentantetracarbonsäure, von H. WILMS²¹⁾ und an anderer Stelle von K. ALDER²⁴⁾ beschrieben. H. WILMS oxydierte das Endomethylen-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (45) mit Ozon unter wasserfreien Bedingungen und erhielt bei der Behandlung des Oxydationsproduktes mit Acetanhydrid eine kristalline Verbindung mit dem Schmelzpunkt 198° C, der er die Konstitution (48) zuschrieb.



24) K. ALDER, Liebigs Ann.Chem. 611, 7 (1958)

K. ALDER isolierte dagegen nach Umsetzung der All-cis-cyclopentan-tetracarbonsäure mit Acetylchlorid ein Bis-anhydrid der Konstitution (49) mit einem Schmelzpunkt von 222° C. Er fand stets nur dieses eine Produkt, wenn er nicht wie H. WILMS von einem System ausging, dessen Konstitution durch Einhaltung wasserfreier Bedingungen von vornherein festgelegt war.

In Analogie zu den Befunden von K. ALDER sollte für das von mir isolierte Bis-imid Konstitution (47 b) die wahrscheinlichere sein, eine Auffassung, die sich mit Hilfe der Infrarot-Spektroskopie bestätigen ließ. Im Molekül der Konstitution (47 a) befindet sich neben einem Fünfring- auch ein Sechsring-imid, während in Formel (47 b) zwei Succinimid-ringe mit dem Cyclopentanring verknüpft sind. Auf Grund unterschiedlicher Ringspannung, die beim Fünfring-imid größer ist als beim Sechsring, wird nach H. K. HALL²⁵⁾ das für methylierte Säure-imide charakteristische Dublett der Carbonylvalenzschwingungen beim Fünfringsystem nach höherer Wellenzahl verschoben. Dies wird deutlich aus den Infrarot-Spektren des als Modells substanz dienenden N-Methyl-succinimids (Abb. 2) und des N-Methyl-glutarimids (Abb. 3). Das N-Methyl-glutarimid besitzt ein Dublett mit einer schwachen Bande

25) H. K. HALL, J. Amer. Chem. Soc. 80, 6428 (1958)

bei 1724 cm^{-1} ($5,80\text{ }\mu$) und einer intensiven bei 1675 cm^{-1} ($5,97\text{ }\mu$); die entsprechenden Signale für das N-Methyl-succinimid liegen bei 1779 cm^{-1} ($5,62\text{ }\mu$) und 1706 cm^{-1} ($5,86\text{ }\mu$). Die gleiche Verschiebung in den Bereich größerer Wellenzahlen zeigt das Infrarot-Spektrum des N,N'-Dimethyl-cyclopentan-bis-imids (Abbs. 4) mit seinem Dublett bei 1779 cm^{-1} ($5,96\text{ }\mu$) und 1718 cm^{-1} ($5,82\text{ }\mu$). Wäre im Molekül ein

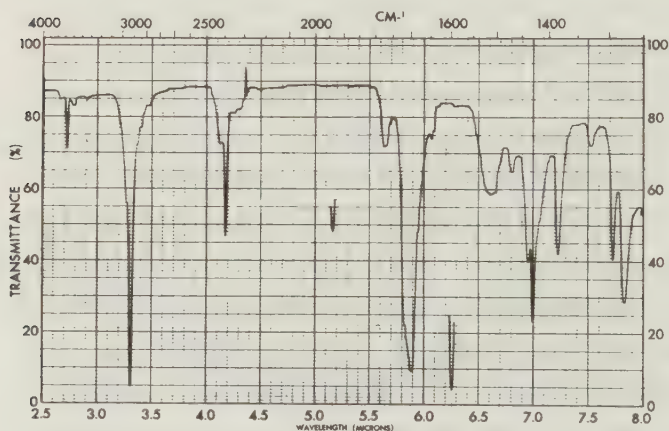


Abb. 2 Infrarot-Spektrum von N-Methyl-succinimid
0,5 g in 50 ml Chloroform gelöst, Schicht-
dicke 0,1 mm

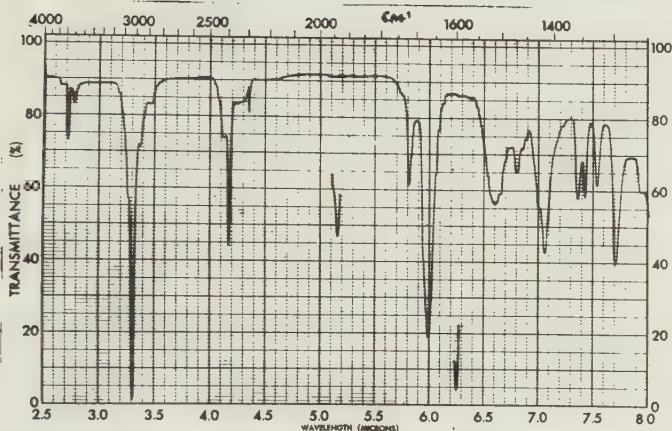


Abb. 3 Infrarot-Spektrum von N-Methyl-glutarimid
0,6 g in 50 ml Chloroform, Schichtdicke 0,1 mm

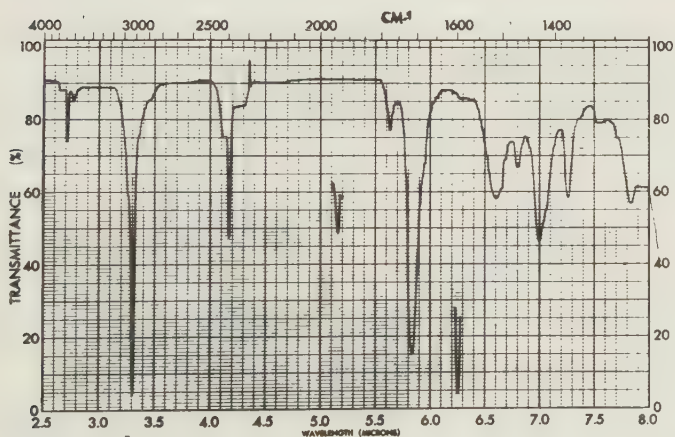
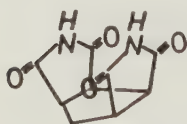


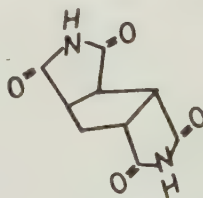
Abb. 4 Infrarot-Spektrum von N,N'-Dimethyl-cyclopentan-
tetracarboxy-bisimid (47)
0,5 g in 50 ml Chloroform gelöst, Schichtdicke 0,1 mm

Sechsring-imid vorhanden, dann sollte eine zweite starke Bande im Bereich $1670 - 1680 \text{ cm}^{-1}$ ($5,99 - 5,95 \mu$) auftreten, wie sie für N-substituierte Glutarimide charakteristisch ist. Daß dies nicht der Fall ist, bestätigt die Konstitution im Sinne der Formel (47 b).

Die Konfiguration dieser Verbindungen sollte, da ich von der All-cis-Säure ausging, eigentlich eindeutig sein. Bedenkt man jedoch die experimentellen Bedingungen, denen die All-cis-Säure bei der Imidcyclisierung ausgesetzt ist, so dürfte neben Konfiguration (50) eine zweite Möglichkeit nicht auszuschließen sein (51), die eine cis-trans-Umlagerung voraussetzt. (50) und (51) sind geometrische Isomere,



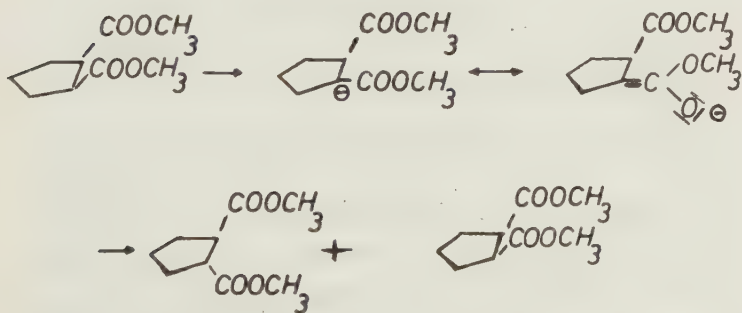
(50)



(51)

da sie sich bei gleichem Verknüpfungsprinzip nur in der geometrischen Molekülgestalt unterscheiden. Bei dem Ringskelett der Cyclopentan-tetracarbonsäure, dem Cyclopentan, handelt es sich zwar um ein Ringsystem,

in dem die freie Drehbarkeit um die C-C-Bindungen aufgehoben ist; gleichwohl sind solche Umlagerungen möglich und von K. ALDER und Mitarbeitern²⁴⁾ sowie in neuerer Zeit vom Arbeitskreis um G. J. FONKEN^{25a)} bereits beschrieben. Besonders in alkalischen Schmelzen und Lösungen bei erhöhten Temperaturen treten derartige Umlagerungen bevorzugt auf. Dies läßt darauf schließen, daß keine direkte Konfigurationsumkehr stattfindet, sondern daß die Racemisierung durch intermediäre Bildung eines Enolats mit ebenem sp^2 -Zentrum ausgelöst wird, an das sich das als Proton abgespaltene Wasserstoffatom von oben und von unten mit gleicher Wahrscheinlichkeit anzulagern vermag. Die folgenden Formelbilder verdeutlichen dies:



25a) G.J.FONKEN u. S.SHIENGTHON, J.org.Chem. 28,3435 (1963)

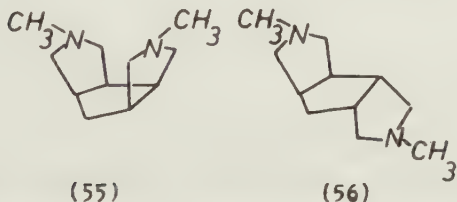
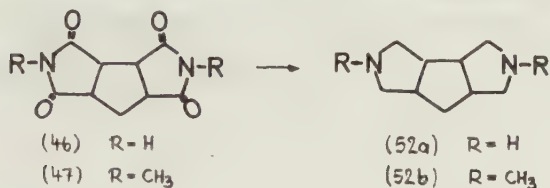
Der cis-Cyclopentan-1,2-dicarbon säureester lagert sich in diesem Beispiel durch einfaches Kochen mit alkoholathaltigem Äthanol in die sterisch und damit thermodynamisch begünstigte trans-Form um, die dann in über 90-prozent. Ausbeute isoliert wurde^{25a)}.

Die Beantwortung der Frage, ob bei der Imidcyclisierung ebenfalls eine derartige Umlagerung eintritt, schien auf chemischem Wege möglich zu sein. Nach einer Reduktion des N-Methyl-bisimids zum entsprechenden Dipyrrolidin sollten mit Hilfe eines bifunktionellen Agens die beiden Stickstoffatome im Molekül zu verbrücken sein, wenn die all-cis-Konfiguration erhalten geblieben war.

Vorversuche am Kalottenmodell lehrten, daß eine Brücke spannungsfrei möglich ist, wenn sie aus drei oder vier Atomen besteht. Eine derartige Henkelverbindung (54) sollte bei einem Molekül der Konfiguration (55) unmöglich sein.

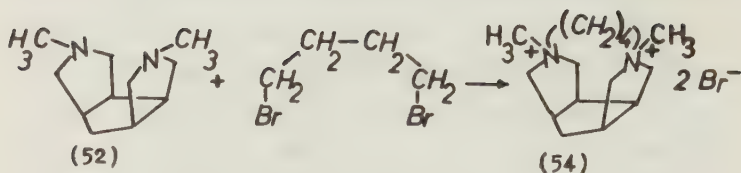
Die Imide (46) und (47) wurden zunächst in absolutem Tetrahydrofuran mit Lithiumalanat zu den bisher unbekannten Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dipyrrolidin (52a) bzw. Cyclopenta-1,2c:3,4c'-N,N'-dimethyl-dipyrrolidin (52b) reduziert. Beide Diamine sind farblose, ölige Flüssigkeiten mit typischem Amingeruch. (52a) ließ sich als Di-perchlorat vom Schmelzpunkt 295° C, (52b) als Bis-methojodid mit einem Schmelzpunkt von 306° C charakterisieren. Gaschromatographisch erwies sich (52b) als

einheitlich, war also anscheinend kein Isomerengemisch von (55) und (56). Das aus 5 Meßwerten mit



verschieden konzentrierten Lösungen von (52b) in abs. Cyclohexan ermittelte Dipolmoment betrug 1,2 D. Hieraus war jedoch kein eindeutiger Schluß auf die Konfiguration möglich, da der Gruppenvektor bei tertiären Aminen nicht mit der Symmetrieachse des Pyrrolidinringes (s. u.) zusammenfällt, sondern weitgehend durch die Richtung des freien Elektronenpaares bestimmt wird.

Der chemische Konfigurationsbeweis, geführt durch eine Verbrückung der beiden Stickstoffatome, sollte in hochverdünnter Lösung nach dem Ruggli-Ziegler-Prinzip mit einem geeigneten bifunktionellen Agens gelingen; (52b) sollte beispielsweise mit 1,4-Dibrombutan die Henkelverbindung (54) ergeben.



Gemäß diesen Überlegungen wurde (52a) mit Succinylchlorid, (52b) außer mit 1,4-Dibrombutan auch mit 1,4-Dijodbutan und schließlich noch mit w,w'-Dibrom-o-xytol umgesetzt. Alle Versuche ergaben nicht einheitliche, anscheinend amorphe Produkte, die äußerst feuchtigkeitsempfindlich waren, keinen scharfen Schmelzpunkt zeigten und auch nicht umkristallisiert werden konnten. Dies deutete darauf hin, daß bei den dargestellten Diaminen nicht die erwartete syn- sondern die anti-Konfiguration (55) vorlag, die eine intramolekulare Verbrückung der beiden N-Atome mit den verwendeten Agenzien nicht gestattet. Eine Bestätigung dieser Annahme erbrachte die Röntgenstrukturanalyse des kristallinen Bis-methojodids (53), dem eindeutig die anti-Konfiguration zugeordnet werden konnte. (52a) ist also das anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dipyrrolidin, (52b) das anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-N,N'-dimethyl-dipyrrolidin; weitere Konfigurations-

möglichkeiten, in denen die Fünfringe wie beispielsweise in (52c) transverknüpft sind, werden durch die Röntgenanalyse ebenfalls ausgeschlossen.



(52c)

Offen war, ob die Konfigurationsumkehr bereits bei der Imidcyclisierung, oder erst bei der Reduktion mit Lithiumalanat eingetreten war; beides sind ja Reaktionsschritte, in denen Cyclopentan-tetracarbonsäure-derivate mit Basen bei erhöhter Temperatur in Berührung kommen. Später wird aber gezeigt, daß Reduktionen dieser Art mit Lithiumalanat unter Erhaltung der Konfiguration ablaufen, sodaß beim Erhitzen der all-cis-Cyclopentan-tetracarbonsäure mit wässriger Ammoniak- oder Methylamin-lösung auf 200° C nach dem auf Seite 33 beschriebenen Mechanismus die Umlagerung zu dem thermodynamisch stabileren anti-Produkt stattzufinden scheint.

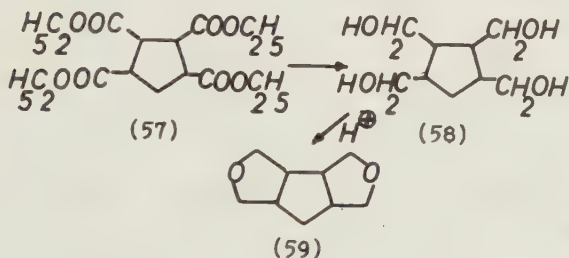
Darstellung des Cyclopenta-1,2c:3,4c'-octahydrodifurans

Die so leicht gelungene Synthese des eben beschriebenen tricyclischen Diamins ermutigte auch zur Herstellung des Schwefel- und Sauerstoffanalogen. Das Cyclopenta-1,2c:3,4c'-octahydrodifuran (59) war leicht durch drei bekannte, einfache Syntheseschritte zugänglich. Durch azeotrope Veresterung der Tetracarbonsäure in einem Äthanol-Benzolgemisch unter Zugabe konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator konnte in fast quantitativer Ausbeute der Tetraäthylester (57) als gelbes, öliges Rohprodukt isoliert werden, das sich aus einem Luftbad von etwa 180° C bei 10⁻² Torr destillieren ließ. Die viskose, farblose Flüssigkeit wurde auch nach längerem Aufbewahren im Kühlschrank nicht kristallin.

Die anschließend durchgeführte Reduktion des Esters mit Lithiumalanat in absolutem Tetrahydrofuran verlief ebenfalls sehr glatt. Dieses Lösungsmittel war dem Äther vorzuziehen, da es ein besseres Lösungsvermögen für das Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarinol (58) besaß, das als viskose, süßschmeckende Flüssigkeit anfiel und auch nach der Destillation bei 210° C und 0,1 Torr aus einem Luftbad trotz vieler Versuche nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Wurde der mehrwertige Alkohol im Hochvakuum mit der gleichen Menge Kaliumbisulfat oder mit etwas konzentrierter Phosphorsäure langsam erhitzt, so spalteten successive zwei Mol Wasser ab, das sich in der Kühlfalle sammelte. Bei

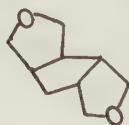
einer Ölbadtemperatur von 180° C destillierte eine farblose Flüssigkeit in die Vorlage, die sich nach dem Trocknen über Natrium bei 92 - 93° C Siedetemperatur und 2 Torr rectifizieren ließ. Daß es sich bei der erhaltenen Flüssigkeit um den gesuchten Diäther (59) handelt, ging einmal aus den Werten der Verbrennungsanalyse, zum anderen aus dem Infrarotspektrum klar hervor, das keine Hydroxylbande mehr aufwies.



Das hydrierte Cyclopenta-difuran war nach der gaschromatographischen Untersuchung einheitlich; es hat einen campherartigen Geruch, ist in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich und auch mit Wasser ähnlich dem Tetrahydrofuran mischbar.

Das Konfigurationsproblem ist bei dieser Verbindung mit chemischen Methoden nicht zu lösen, da hier eine Verbrückung der beiden Heteroatome, wie beim Cyclopentadipyrrolidin, auch bei einer syn-Stellung der Tetrahydrofuranringe nicht möglich ist. Einfach gelingt dies

jedoch mit Anwendung physikalischer Methoden. Da sich das Gesamtdipolmoment eines Moleküls als gerichtete Größe vektoriell aus den Teilmomenten der Molekülteile zusammensetzt, läßt sich die Konfiguration des Cyclopenta-1,2c:3,4c'-octahydrodifurans aus dem Dipolmoment ableiten. Bei Konfiguration (59a), bei der die beiden mit Cyclopentan anellierten Tetrahydrofuranringe in anti-Stellung zueinander stehen, sollte das Gesamtdipolmoment sehr klein, wenn nicht Null sein,



(59a)



(59b)

für die syn-Stellung (59b) aber ein endliches Dipolmoment zu erwarten sein. Dabei wird vorausgesetzt, daß die Gruppenvektoren der Tetrahydrofuranringe mit der Symmetrieachse S des in der Halbsesselform vorliegenden Tetrahydrofuranringes zusammenfallen

Abb. 5. a)

a) E.L.Elzel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie GmbH Weinheim 1966, S. 302

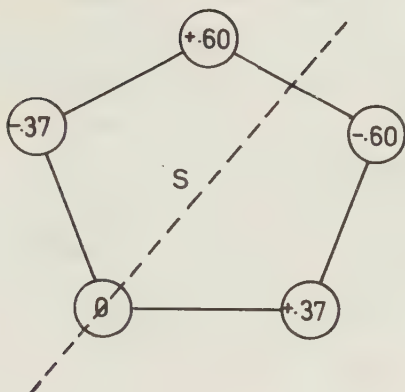


Abb. 5

In den Atomen ist angegeben, um wieviel Bruchteile einer Å-Einheit sie oberhalb (+) oder unterhalb (-) der mittleren Ringebene stehen.

Dies dürfte der Fall sein, zumal der Sauerstoff bei einem $\widehat{\text{COC}}$ -Bindungswinkel von 111° sp^3 -hybridisiert sein sollte, so daß die Resultierende R aus den Vektoren der beiden freien Elektronenpaare am Sauerstoff in Richtung der Symmetrieachse liegt, Abb. 6.

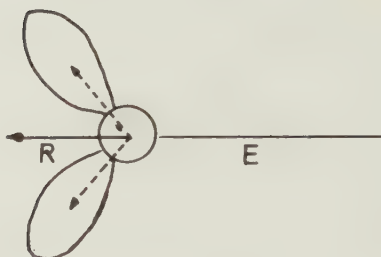


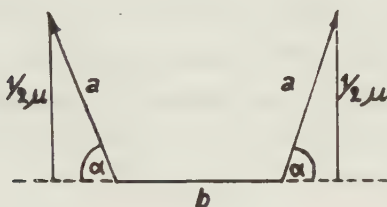
Abb. 6

Aus 5 Meßwerten mit verschiedenen konzentrierten Lösungen des Diäthers in Cyclohexan wurde nach der Methode von Guggenheim und Smith³⁰⁾ aus den DK-Werten und Brechungsindices ein Dipolmoment von 3,0 D ermittelt. Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit dem durch Vektorrechnung aus dem Dipolmoment des Tetrahydrofurans auf folgende Weise ermittelten: Für das Tetrahydrofuran ergab sich nach der gleichen Bestimmungsmethode ein Dipolmoment von 1,70 D (Literaturwert: 1,71 D). Unter den etwas vereinfachenden Annahmen, daß die Ebenen der heterocyclischen Fünfringe mit der Ebene des Cyclopentanrings einen Winkel von 115° bilden³¹⁾ und das Gruppen-

30) E.A.Guggenheim, Trans.Faraday.Soc. 45, 714 (1949)
I.W.Smith ebenda 46, 394 (1950)

31) entnommen der Röntgenanalyse von (53)

moment $\vec{a}$ vom Betrag 1,7 D in Richtung der Symmetrieachse des Tetrahydrofuranringes liegt, läßt sich der experimentell gefundene Wert leicht rechnerisch bestätigen. Eine Skizze soll dies veranschaulichen:



Das Gruppenmoment $\vec{a}$ des Tetrahydrofurans vom Betrag 1,7 D bildet mit der Ebene des Cyclopentanringes b einen Winkel von $180^\circ - 115^\circ = 65^\circ$. Die Senkrechte von der Spitze des Momentes a auf die Ebene stellt gerade das halbe Dipolmoment des Cyclopenta-difurans dar:

$$1/2 \mu = \sin \alpha \cdot a = \sin 65^\circ \cdot 1,7 \text{ D}$$

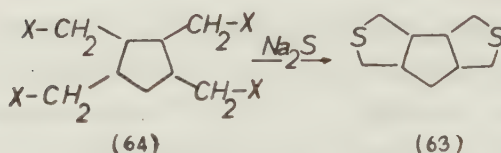
$$\mu = 2 \cdot 0,9063 \cdot 1,7 \text{ D}$$

$$\mu = 3,08 \text{ D}$$

Auf Grund des Dipolmomentes ist dem Cyclopenta-1,2c: 3,4c'-octahydro-difuran nun eindeutig die syn-Konfiguration zuzuordnen. In Analogie zum Cyclopenta-dipyrrolidin und zu dem unten beschriebenen Cyclopenta-dithiophan sollte auch hier eine Konstitution mit drei anellierten Fünfringen bevorzugt sein, obwohl eine Konstitution wie bei dem Anhydrid (48) S. 28 nicht unbedingt auszuschließen ist.

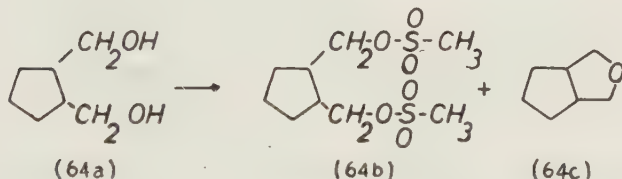
Synthese des Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophans und
Konfigurationsbeweis

Das Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophan (63), ebenfalls eine bisher nicht beschriebene Verbindung, müßte leicht darzustellen sein, wenn es gelänge, aus dem Tetraalkohol ein Tetrahalogenid (64) herzustellen oder eine in seiner Reaktionsweise dem Tetrahalogenid entsprechende Verbindung. Mit Natriumsulfid sollte dann eine Cyclisierung zum Dithioäther leicht gelingen.



Nach verschiedenen, allgemein bekannten Methoden versuchte ich nun ein Tetrahalogenmethylcyclopentan aus dem Polyalkohol herzustellen, erhielt jedoch stets nur teerartige Zersetzungs- und Polymerisationsprodukte. Anders und erfolgreicher verlief die Umsetzung des Tetra-carbinols mit p-Toluolsulfochlorid in abs. Pyridin. Interessanterweise handelte es sich bei dem kristallin aus Methanol erhaltenen Produkt mit einem Schmelzpunkt von 112°C nicht um ein Tetratosylat, sondern um eine Verbindung mit zwei Tosylresten und einer Ätherbindung,

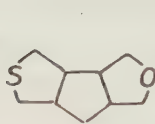
wie aus Analysenwerten und dem Infrarotspektrum hervorging. Während der Umsetzung mußte also neben einer glatt verlaufenen Tosylierung zweier Carbinolgruppen ein Ätherringschluß stattgefunden haben unter Austritt von einem Molekül Wasser. Derartige Reaktionsverläufe sind nicht unbekannt; bei der Umsetzung von 1,2-Bis-hydroxymethyl-cyclopentan mit Methansulfochlorid entsteht neben dem Bis-mesylat der cyclische Äther in geringer Ausbeute.²⁷⁾



Das Ditosylat konnte nun bei der Umsetzung mit Natriumsulfid in wässrig-alkoholischer Lösung zu einem Thio-phanderivat cyclisiert werden in etwa 50 Prozent. Ausbeute. Bei der Aufarbeitung des als Öl mit typischem Thioäthergeruch anfallenden Rohproduktes, konnte ich feststellen, daß keine einheitliche Verbindung vorlag. Nach der Destillation im Hochvakuum bei 140° C Luftbadtemperatur und 0,5 Torr schied sich aus dem erhaltenen farblosen Öl langsam ein Teil als farblose Kristalle ab, die, aus Ligroin umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von

27) L.N. OWEN u. A.G. PETO, J.chem.Soc.(London) 1955, 2383

207° C zeigten. Da die Mutterlauge die gleichen Analysendaten wie die Kristalle aufwies, mußte sie ein Isomerengemisch sein. Sowohl in der Konstitution wie auch in der Konfiguration unterschiedliche Isomere waren denkbar. Konstitutionsverschieden wären die Verbindungen (65), (66), und (67):



(65)



(66)



(67)

Eine Vielzahl von Möglichkeiten gibt es unter den konfigurationsverschiedenen Isomeren, da alle drei Verbindungen mit verschiedener Konstitution zumindest jeweils zwei Konfigurationen eingehen können, die syn- und die anti-Form.

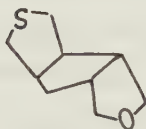
Zusätzlich sind zur syn- und anti-Form von (65) noch je ein Spiegelbildisomeres existent, (65 c) und (65 d).



(65a)



(65c)



(65b)



(65d)



(66a)



(66b)



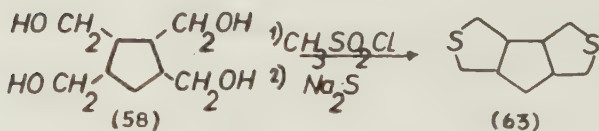
(67a)



(67b)

Die Zuordnung einer bestimmten Konfiguration für die von mir aus dem Isomerengemisch isolierte Verbindung dürfte unter Zuhilfenahme der NMR-Spektroskopie zwar nicht unmöglich, jedoch recht schwierig sein. Durch sterisch eindeutig verlaufende Synthesewege ließe sich das Problem sicherlich lösen, was aber über den Rahmen dieser Arbeit hinausgegangen wäre.

Die Annahme lag nahe - und es sprachen auch Betrachtungen am Kalottenmodell dafür - daß es bei der Umsetzung des Tetracarbinols mit p-Toluolsulfochlorid sterische Gründe sind, die den unerwarteten Reaktionsablauf verursachen. Mit Sulfochloriden, die einen kleineren Rest tragen, müßte dann die Reaktion in dem gewünschten Sinne ablaufen. Es bot sich sofort das Methansulfochlorid an, das tatsächlich, in abs. Pyridin unter Eiskühlung mit dem Tetracarbinol umgesetzt, einen Tetrasulfonsäure-ester lieferte, der nicht kristallisierte und als Rohprodukt mit Natriumsulfid in wässrigem Dioxan zum Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophan (63) cyclisiert werden konnte.

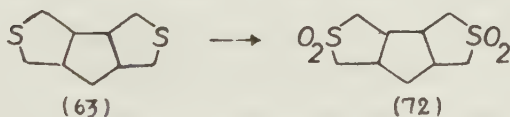


Bei der destillativen Aufarbeitung konnte nach einem kleinen Vorlauf die Hauptmenge des tricyclischen Dithioäthers bei einer Siedetemperatur von 104 - 105° C und 10⁻¹ Torr aufgefangen werden. Es handelte sich wiederum um eine farblose, ölige Flüssigkeit mit dem für Thioäther typischen Geruch. Wegen des hohen Siedepunktes und der Zersetzungsgefahr bei höheren Temperaturen konnte

eine gaschromatographische Prüfung auf Einheitlichkeit nicht vorgenommen werden.

Mit einer Lösung von 30-prozent. Wasserstoffperoxid in Eisessig ließ sich der Dithioäther in guten Ausbeuten zum Disulfon (72) oxydieren, eine farblose, kristalline Verbindung, die aus Wasser in langen Nadeln auskristallisierte und einen Schmelzpunkt von 215°C zeigte.

Das Dipolmoment vom Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophan,



gemessen in abs. Cyclohexan, wies mit 2,95 D (ber. 3,3 D) auf die syn-Konfiguration hin, die dann mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse des kristallinen Disulfons bestätigt wurde; gleichzeitig war so auch die Konstitution im Sinne von Formel (63) festgelegt.

Zusammenfassung:

Aus Naphthal- und hydrierten Phthalsäureanhydriden gelang über die entsprechenden N-Chlormethyl-imide die Darstellung verschiedener N-substituierter Imide, von denen sich die Phthalimidderivate zu Iso-indolenin-abkömmlingen reduzieren ließen. Durch Umsetzungen an

den Doppelbindungen der hydrierten Phthalimide, die zur Aufspaltung des Sechsrings führten, gelang der Übergang von dem Sechs-fünf-Ringsystem in das Gebiet der kondensierten Fünfringe. Neben der Synthese von substituierten Cyclopenta-c-pyrrolidinen konnten auch Cyclopenta-dipyrrolidine, ein Cyclopenta-octahydrodifuran sowie ein Cyclopenta-dithiophan dargestellt werden. Konstitution und Konfiguration konnten beim Cyclopenta-dipyrrolidin durch IR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt werden; ebenso eindeutig konnte das Cyclopenta-dithiophan durch Dipolmessungen und Röntgenstrukturanalyse festgelegt werden, während beim Cyclopenta-octahydrodifuran die syn-Konfiguration gesichert ist, die genaue Konstitution aber nicht.

B. EXPERIMENTELLER TEIL
=====

Naphthalimido-methanol (7)

20,0 g (0,1 Mol) Naphthalimid werden mit 10,0 ml 30-prozent. Formaldehydlösung und 50 ml Dimethylformamid auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Es wird heiß filtriert und über Nacht im Kühlschrank zur Kristallisation aufbewahrt. Die ausgefallenen Kristalle werden auf einer Nutsche gesammelt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend im Exsiccator getrocknet. Aus Dioxan wird umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle erhalten. Der Schmelzpunkt ist unscharf, da während des Erhitzens Zersetzung eintritt.

Ausbeute: 21,0 g (92 % d. Theorie)

Analyse: $C_{13}H_9NO_3$ (227,22)

4,606 mg Substanz,	11,556 mg CO_2 ,	1,560 mg H_2O
6,831 mg Substanz,	0,380 ml N_2 ,	738 Torr, 26,4°C
ber.: 68,72 % C	3,99 % H	6,16 % N
gef.: 68,47 % C	3,79 % H	6,16 % N

Naphthalimido-chlormethan (10)

In einem Dreihalskolben, versehen mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter werden 11,5 g (0,05 Mol) der Methylolverbindung in 200 ml abs. Tetrahydrofuran unter Erhitzen gelöst und dann eine Lösung von 2,3 g (0,017 Mol) Phosphortrichlorid in 10 ml Tetrahydrofuran unter Rühren zugetropft. Anschließend wird zwei Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und die Chlormethylverbindung durch Zugabe von Petroläther ausgefällt. Die erhaltenen Kristalle werden aus Tetrahydrofuran umkristallisiert und zeigen einen Schmelzpunkt von

224-225°C.

Ausbeute: 9,4 g (76 % d. Theorie)

Analyse: $C_{13}H_8ClNO_2$ (245,67)

5,721 mg Substanz, 13,245 mg CO_2 , 1,750 mg H_2O

5,212 mg Substanz, 0,258 ml N_2 , 747 Torr, 25,9°C

ber.: 63,58 % C 3,28 % H 5,70 % N

gef.: 63,18 % C 3,42 % H 5,54 % N

Methylen-bis-Naphthalimid (17)

2,2 g Naphthalimid-Natrium (0,01 Mol) wurden in 20 ml Dimethylformamid suspendiert und eine Lösung von 2,5 g (0,01 Mol) Naphthalimido-chlormethan in 30 ml Dimethylformamid zugegeben. Eine Stunde wird auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und dann die heiße Lösung filtriert, wobei das ausgefallene Natriumchlorid zurückbleibt.

Die nach längerem Stehenlassen der Lösung im Kühlschrank ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus wenig Dimethylformamid umkristallisiert. Es werden gelblichweiße Nadeln erhalten mit einem Schmelzpunkt, der über 340°C liegt.

Ausbeute: 3,6 g (89 % d. Theorie)

Analyse: $C_{25}H_{14}N_2O_4$ (406,41)

3,993 mg Substanz, 10,798 mg CO_2 , 1,289 mg H_2O

4,892 mg Substanz, 0,296 ml N_2 , 728 Torr, 28,4°C

ber.: 73,88 % C 3,48 % H 6,89 % N

gef.: 73,80 % C 3,61 % H 6,56 % N

Naphthalimidomethylen-phthalimid (18)

Die Darstellung erfolgt analog (17) aus 2,5 g Naphthalimidochlormethan (0,01 Mol) und 1,8 g (0,01 Mol) Phthalimid-Natrium. Umkristallisiert wird aus Essigester.

Ausbeute: 2,9 g (83 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 249 - 250°C

Analyse: $C_{21}H_{12}N_2O_4$ (356,34)
3,719 mg Substanz, 9,620 mg CO_2 , 1,186 mg H_2O
5,304 mg Substanz, 0,362 ml N_2 , 745 Torr, $30,6^\circ C$
ber.: 70,79 % C 3,40 % H 7,86 % N
gef.: 70,59 % C 3,57 % H 7,52 % N

Naphthalimidomethylen-pyrrol (19)

In eine Suspension von 1,2 g (0,01 Mol) Pyrrol-Kalium in 50 ml abs. Dioxan gibt man portionsweise 2,5 g (0,01 Mol) Naphthalimido-chlormethan und erhitzt anschließend 5 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad unter häufigen Umschwenken des Reaktionsgemisches. Dann wird in 200 ml Wasser gegossen und das ausgefällte Reaktionsprodukt mittels Nutsche abgesaugt, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 1,7 g (62 % d. Theorie) Schmelzpunkt $252^\circ C$

Analyse: $C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276,30)
4,065 mg Substanz, 11,034 mg CO_2 , 1,577 mg H_2O
4,991 mg Substanz, 0,464 ml N_2 , 725 Torr, $27,6^\circ C$
ber.: 73,89 % C 4,38 % H 10,14 % N
gef.: 74,07 % C 4,34 % H 10,07 % N

Naphthalimidomethylen-acetat (20)

2,5 g (0,01 Mol) Naphthalimido-chlormethan wurden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und dann Natriumacetat im Überschuß zugefügt. Nach dem Aufkochen erstarrte die Reaktionsmischung gelartig. Bei Zusatz von 80 ml Wasser fiel das Acetat als weißer Niederschlag aus, der anschließend abgesaugt, getrocknet und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 2,4 g (89 % d. Theorie) Schmelzpunkt $184^\circ C$
Analyse: $C_{15}H_{11}NO_4$ (269,27)
3,207 mg Substanz, 7,867 mg CO_2 , 1,211 mg H_2O
5,924 mg Substanz, 0,303 ml N_2 , 725 Torr, $27,6^\circ C$

ber.: 66,90 % C	4,12 % H	5,21 % N
gef.: 66,94 % C	4,23 % H	5,54 % N

Naphthalimidomethylen-phenyl-sulfon (21)

Analog (20) aus 2,5 g Naphthalimido-chlormethan und 1,7 g Natrium-benzolsulfonat. Umkristallisation aus Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 1,2 g (34 % d. Theorie) Schmelzpunkt 219° C

Analyse: $C_{19}H_{13}NO_4S$ (351,39)

5,092 mg Substanz, 12,068 mg CO_2 , 1,676 mg H_2O

5,027 mg Substanz, 0,177 ml N_2 , 738 Torr, 29,7° C

ber.: 64,90 % C 3,73 % H 3,99 % N

gef.: 64,68 % C 3,68 % H 3,86 % N

Naphthalimidomethyl-methylmalonsäure-diäthylester (22)

2,3 g (0,1 Mol) Natriumdraht werden in 60 ml abs. Tetrahydrofuran mit 17,5 g (0,1 Mol) Methylmalonester erhitzt bis alles Natrium verbraucht ist. Mit weiteren 100 ml Tetrahydrofuran wird die Lösung verdünnt und dann portionsweise 24,5 g der Chlormethylverbindung zugefügt. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Vom ausgeschiedenen Natriumchlorid wird abfiltriert und die erhaltene Lösung am Rotationsverdampfer eingedampft. Die erhaltenen Kristalle lassen sich aus Alkohol umkristallisieren.

Ausbeute: 12,0 g (32 % d. Theorie) Schmelzpunkt: 109° C

Analyse: $C_{21}H_{21}NO_6$ (383,41)

4,000 mg Substanz, 9,679 mg CO_2 , 2,009 mg H_2O

5,440 mg Substanz, 0,187 ml N_2 , 739 Torr, 25,6° C

ber.: 65,78 % C 5,52 % H 3,66 % N

gef.: 66,03 % C 5,62 % H 3,82 % N

Naphthalimidomethyl-diphenyl-acetaldehyd (23)

20 g (0,1 Mol) Diphenylacetaldehyd werden 5 Stunden lang unter Feuchtigkeitsausschluß mit 2,4 g (0,1 Mol) Natriumhydrid in 50 ml abs. Dioxan auf dem Wasserbad erhitzt. Dann werden 24,5 g (0,1 Mol) Chlormethylverbindung, suspendiert in 100 ml abs. Dioxan, zugefügt und weitere 5 Stunden unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vorsichtig 300 ml Wasser zugefügt, wobei sich der Aldehyd als bald erstarrendes gelbes Öl abscheidet. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt, getrocknet und aus Benzol unter Zugabe von Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 16 g (39 % d. Theorie) Schmelzpunkt: 198° C

Analyse: $C_{27}H_{19}NO_3$ (405,46)

4,969 mg Substanz, 14,510 mg CO_2 , 2,136 mg H_2O

6,246 mg Substanz, 0,194 ml N_2 , 745 Torr, 30,0° C

ber.: 79,93 % C 4,73 % H 3,46 % N

gef.: 79,69 % C 4,81 % H 3,43 % N

Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid (5)

In einem 1 Ltr.-Kjeldahlkolben wurden 200 ml konzentrierte wässrige Ammoniaklösung mit Eiswasser gekühlt und langsam unter Umschwenken 152,0 g (1 Mol) Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalsäure-anhydrid zugefügt. Dann wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch auf dem Drahtnetz mit freier Flamme zunächst gelinde dann stark erhitzt, bis alles Wasser verdampft und die Temperatur im Kolben auf 250° C angestiegen war. 10 Minuten lang wurde diese Temperatur gehalten und dann langsam abgekühlt. Der noch warme Kristallbrei wurde in 600 ml Wasser heiß gelöst, mit 5 g Aktivkohle versetzt und 5 Minuten lang gekocht. Die kochende Lösung wurde durch einen Heißwassertrichter filtriert und langsam abgekühlt, wobei das Imid in langen, farblosen Nadeln

auskristallisierte. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde über Nacht in den Kühlschrank gestellt, die Kristalle dann abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 132 - 143 g (87 - 94 % d. Th.)

Schmp.: 134 - 136° C Lit.: 136 - 138° C aus Chloroform⁶⁾

Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimido-methanol (8)

50,0 g (1/3 Mol) Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid und 11,0 g (1/3 Mol) Paraformaldehyd werden unter Zusatz einiger Tropfen wässriger Methylaminlösung in einem Rundkolben auf dem Ölbad bis zum Schmelzen erhitzt und dann etwa 10 Minuten lang bei dieser Temperatur belassen (ca. 100 - 110° C Badtemperatur). Beim Abkühlen kristallisiert die Reaktionsmasse durch und läßt sich aus Tetrahydrofuran umkristallisieren.

Ausbeute: 45 g (75 % d. Th.) Schmp.: 93 - 94° C

Analyse: $C_9H_{11}NO_3$ (181,20)

5,111 mg Substanz, 11,161 mg CO_2 , 2,873 mg H_2O

5,553 mg Substanz, 0,394 ml N_2 , 29,2° C, 734 Torr

ber.: 59,65 % C 6,12 % H 7,73 % N

gef.: 59,59 % C 6,29 % H 7,73 % N

Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimido-chlormethan (11)

In einem Zweihalskolben, mit Rückflußkühler versehen, suspendiert man 21,0 g (0,1 Mol) Phosphorpentachlorid in 80 cm³ abs. Äther. Portionsweise gibt man innerhalb 10 Minuten 18,1 g (0,1 Mol) Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimidomethanol hinzu. Die exotherm verlaufende Reaktion läßt den Äther eine Weile sieden. Ist die Reaktion abgeklungen, wird eine Stunde am Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und zwei Drittel des Äthers im Vakuum abgedampft. Dabei scheidet sich die Chlor-

methylverbindung in farblosen Kristallen ab, die auf einer Nutsche abgesaugt und aus Petroläther umkristallisiert werden können.

Schmelzpunkt: 64°C Ausbeute: 13,6 g (68 % d. Th.)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$ (199,64)

5,288 mg Substanz, 10,515 mg CO_2 , 2,381 mg H_2O

5,026 mg Substanz, 0,324 ml N_2 , 732 Torr, $29,3^{\circ}\text{C}$

ber.: 54,15 % C 5,05 % H 7,02 % N

gef.: 54,26 % C 5,04 % H 7,01 % N

Chloridbestimmung nach Volhard:

Einwaage: 152,7 mg Substanz

ber.: 7,65 ml 0,1 n AgNO_3 -Lösung für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$ (199,64)

gef.: 7,62 ml 0,1 n AgNO_3 -Lösung (Feinburette)

Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimido-brommethan (11a)

In einem Dreihalskolben, mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehen, suspendiert man 18,1 g (0,1 Mol) der Methylolverbindung in 100 cm^3 abs. Äther. Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 10 g Phosphortribromid (0,037 Mol) zugetropft, wobei das Reaktionsgemisch sich erwärmt und langsam klar wird. Zur Vervollständigung der exothermen Reaktion erwärmt man noch eine Stunde auf dem Wasserbad und läßt über Nacht stehen. Von eventuell ausgefallener Phosphoriger Säure wird dekantiert, die ätherische Lösung im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluß eingedampft und der zurückbleibende Kristallbrei, auf einen Tonteller gestrichen, über Phosphorpentoxid im Vakuumexsiccator aufbewahrt. Aus viel Petroläther wird umkristallisiert. Man erhält farblose Nadeln mit dem Schmelzpunkt 46°C . Ausbeute: 14,5 g (59 % d. Theorie)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Br}$ (244,10)

3,688 mg Substanz, 5,981 mg CO_2 , 1,360 mg H_2O

6,920 mg Substanz, 0,373 ml N_2 , 728 Torr, 29°C

ber.: 44,28 % C 4,13 % H 5,74 % N

gef.: 44,26 % C 4,13 % H 5,84 % N

Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimidomethyl-methylmalonsäure-diäthylester (24)

17,5 g (0,1 Mol) Methylmalonsäurediäthylester werden in 200 cm³ abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,3 g (0,1 Mol) Natrium solange erhitzt, bis alles Metall verbraucht ist. Dann tropft man eine Lösung von 20,0 g (0,1 Mol) der Chlormethylverbindung zu und erhitzt 8 Stunden lang unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen werden 50 ml Wasser zugefügt, die erhaltene Lösung in einen Scheidetrichter übergeführt und zur besseren Trennung der Phasen etwas Äther dazugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch dreimal mit je 30 ml Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherlösungen nach dem Trocknen über Natriumsulfat zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Kristallbrei wird zweimal aus Ligroin umkristallisiert. Es fallen farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 108° C an. Ausbeute: 23,2 g (69 % d. Theorie)

Analyse: C₁₇H₂₃NO₆ (337,38)

5,793 mg Substanz, 12,865 mg CO₂, 3,640 mg H₂O

3,430 mg Substanz, 0,136 ml N₂, 729 Torr, 29,2° C

ber.: 60,52 % C 6,87 % H 4,15 % N

gef.: 60,60 % C 7,03 % H 4,30 % N

2-Methyl-2(Δ^5 -cis-tetrahydro-iso-indolinyl-methyl)-1,3-propandiol (28)

3,4 g (0,01 Mol) Methylmalonester-verbindung werden in 50 ml Äther gelöst und in eine stark gerührte Suspension von 2 g (0,05 Mol) Lithiumalanat in 30 ml abs. Äther getropft. Der Äther beginnt zu siedern. Ist die exotherme Reaktion vorüber, wird noch 2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt, dann mit Eis gekühlt und langsam mit 5 ml Eiswasser hydrolysiert. Die ausge-

schiedenen Metallhydroxyde werden abfiltriert, in eine Hülse gefüllt und 12 Stunden lang mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird die äther. Lösung eingedampft und der zurückbleibende gelbe Kristallbrei aus Petroläther mehrmals umkristallisiert. Man erhält farblose Nadeln mit dem Schmelzpunkt 59° C. Ausbeute 1,6 g (71 % d. Theorie)

Analyse: $C_{17}H_{23}NO_2$ (225,33)
4,095 mg Substanz, 10,404 mg CO_2 , 3,735 mg H_2O
6,710 mg Substanz, 0,381 ml N_2 , 731 Torr, $27,3^{\circ}$ C
ber.: 69,29 % C 10,29 % H 6,22 % N
gef.: 69,33 % C 10,21 % H 6,21 % N

Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimidomethyl-methylacetessigester (25)

Darstellung aus 14,4 g (0,1 Mol) Methylacetessigester, 2,3 g (0,1 Mol) Natrium und 20 g (0,1 Mol) Chlormethylverbindung analog (24). Umkristallisiert wird aus Petroläther.

Ausbeute: 21,8 g (72 % d. Theorie) Schmp.: 98° C
Analyse: $C_{16}H_{21}NO_5$ (307,36)
3,167 mg Substanz, 7,224 mg CO_2 , 1,961 mg H_2O
5,915 mg Substanz, 0,250 ml N_2 , 736 Torr, $29,9^{\circ}$ C
ber.: 62,52 % C 6,89 % H 4,56 % N
gef.: 62,25 % C 6,93 % H 4,61 % N

2-Methyl-2(Δ^5 -cis-tetrahydroisindolinyl-methyl)-1,3-butandiol (25a)

Darstellung aus 3,0 g (0,01 Mol) Acetessigesterverbindung und 2,0 g (0,053 Mol) Lithiumalanat in 70 cm³ abs. Äther analog (28).

Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt ein gelbes Öl zurück, das sich durch Vakuumdestillation bei 135° C und 0,6 Torr destillieren läßt.

Ausbeute: 1,4 g (59 % d. Theorie) Sdp.: 135° C,
0,6 Torr

Analyse: $C_{14}H_{25}NO_2$ (239,36)
3,708 mg Substanz, 9,573 mg CO_2 , 3,564 mg H_2O
6,482 mg Substanz, 0,347 ml N_2 , 734 Torr, 27,7° C
ber.: 70,25 % C 10,54 % H 5,85 % N
gef.: 70,45 % C 10,76 % H 5,87 % N

Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimid (6)

Darstellung analog (5) aus 82,0 g (0,5 Mol) Δ^4 -Endo-
methylen-cis-tetrahydrophthal-säureanhydrid und 100 ml
25-prozent. Ammoniaklösung.

Ausbeute: 71 g (87 % d. Theorie)
Schmp.: 186° C, Lit.: 187° C⁷⁾

Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimido-methanol (9)

10,5 g (0,06 Mol) des Imids wurden mit 2 g (0,06 Mol)
Paraformaldehyd unter Zusatz einer Spur wässriger
Methylaminlösung in einem Rundkolben auf etwa 90° C
erhitzt, bis das Gemisch vollständig geschmolzen war.
Beim Abkühlen kristallisierten aus der gelblichen
Schmelze farblose Kristalle aus, die sich aus Ben-
zol oder Toluol umkristallisieren ließen.

Ausbeute: 9,5 g (76 % d. Theorie)
Schmp.: 145 - 146° C
Lit.: 143 - 145° C²⁸⁾

Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimido-chlor-
methan (12)

Darstellung analog (11) aus 9,6 g (0,05 Mol) der Methylol-
verbindung und 2,3 g (0,017 Mol) Phosphortrichlorid.

28) J. DRABEK, Chem. Zvesti 12,29 (1958) C.A. 52,13705
(1958)

Umkristallisiert wird aus Ligroin.

Ausbeute: 7,6 g (72 % d. Theorie) Schmp.: 116 - 117° C

Analyse: $C_{10}H_{10}NO_2Cl$ (211,66)

3,514 mg Substanz, 7,368 mg CO_2 , 1,519 mg H_2O

4,599 mg Substanz, 0,279 ml N_2 , 742 Torr, 26° C

ber.: 56,74 % C 4,76 % H 6,62 % N

gef.: 57,22 % C 4,84 % H 6,76 % N

Chlorid-bestimmung nach Volhard:

Einwaage: 300,3 mg Substanz

ber.: 14,18 ml 0,1 n $AgNO_3$ -Lösung

gef.: 14,13 ml 0,1 n $AgNO_3$ -Lösung (Feinbürette)

Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimido-brommethan
(12 a)

Darstellung aus 1,9 g (0,01 Mol) Methylolverbindung und
0,7 g (0,004 Mol) Phosphortribromid in 20 ml abs.

Äther analog (11 a).

Ausbeute: 1,8 g (70 % d. Theorie) Schmp.: 121° C

Analyse: $C_{10}H_{10}NO_2Br$ (256,11)

5,083 mg Substanz, 8,664 mg CO_2 , 1,821 mg H_2O

6,409 mg Substanz, 0,313 ml N_2 , 749 Torr, 26,0° C

ber.: 46,89 % C 3,94 % H 5,47 % N

gef.: 46,51 % C 4,01 % H 5,49 % N

Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimidomethyl-
methylmalonsäure-diäthylester (26)

Darstellung analog (24) aus 2,3 g (0,1 Mol) Natrium,
17,5 g (0,1 Mol) Methylmalonsäure-diäthylester und
20 g (0,1 Mol) Chlormethylverbindung. Umkristalli-
siert wird aus Ligroin.

Ausbeute: 26,2 g (75 % d. Theorie) Schmp. 109 - 110° C

Analyse: $C_{18}H_{23}O_6N$ (349,39)

3,548 mg Substanz, 8,036 mg CO₂, 2,083 mg H₂O
3,426 mg Substanz, 0,129 ml N₂, 724 Torr, 26,1° C
ber.: 61,87 % C 6,63 % H 4,01 % N
gef.: 61,81 % C 6,57 % H 4,09 % N

Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimidomethyl-
methylacetessigester (27)

Darstellung aus 14,4 g (0,1 Mol) Methylacetessigester,
2,3 g (0,1 Mol) Natrium und 21,1 g (0,1 Mol) Chlor-
methylverbindung analog (26). Umkristallisieren läßt
sich die erhaltene Methylacetessigesterverbindung
aus Ligroin.

Ausbeute: 14,4 g (45 % d. Theorie) Schmp.: 111 - 112° C
Analyse: C₁₇H₂₁NO₅ (319,37)
5,091 mg Substanz, 11,923 mg CO₂, 2,968 mg H₂O
3,328 mg Substanz, 0,146 ml N₂, 724 Torr, 27,4° C
ber.: 63,93 % C 6,63 % H 4,39 % N
gef.: 63,91 % C 6,52 % H 4,55 % N

2-Methyl-2(4',7'-endomethylen- Δ^5 '-cis-tetrahydro-
isoindolinyll-methyl)-1,3-propandiol (29)

Darstellung analog (28) aus 175 g (0,05 Mol) (26)
und 5,5 g (0,145 Mol) Lithiumalanat. Umkristallisiert
wurde aus Petroläther.

Ausbeute: 8,6 g (72 % d. Th.) Schmp.: 56 - 57° C
Analyse: C₁₄H₂₃NO₂ (237,34)
4,567 mg Substanz, 11,823 mg CO₂, 3,963 mg H₂O
4,331 mg Substanz, 0,235 ml N₂, 724 Torr, 27,3° C
ber.: 70,85 % C 9,77 % H 5,90 % N
gef.: 70,65 % C 9,71 % H 5,88 % N

Cis-Tetrahydrophthalimido-4,5-oxiran (30)

Zu einer Lösung von 5,5 g (0,03 Mol) Monoperphthal-
säure²⁹⁾ in 60 ml Äther gibt man unter Kühlung mit

29) H. BÜHME, Ber. dtsch. Chem. Ges. 70,379 (1937)

Eiswasser eine Lösung von 4,5 g (0,03 Mol) Tetrahydrophthalimid in 20 ml Dioxan. Nach 3 Stunden wird die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Während dieser Zeit kristallisiert ein Teil des Epoxyds vermischt mit etwas Phthalsäure aus. Zur Entfernung der Phthalsäure wird mehrfach mit Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt, die wässrige Phase abgetrennt, von den schon ausgefallenen Epoxydkristallen abfiltriert und die Mutterlauge im Vakuum eingedampft. Der zurückbleibende Kristallbrei wird zusammen mit den vorher isolierten Kristallen aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 3,0 g (60 % d. Theorie)

Schmp.: 239° C (Lit.: 240° C)¹⁴⁾

Analyse: $C_8H_9NO_3$ (167,16)

5,097 mg Substanz, 10,775 mg CO_2 , 2,470 mg H_2O

5,021 mg Substanz, 0,387 ml N_2 , 731 Torr, 27,7° C

ber.: 57,48 % C 5,43 % H 8,39 % N

gef.: 57,69 % C 5,42 % H 8,42 % N

Cis-Tetrahydrophthalimidomethyl-methylmalonsäure-diäthylester-4,5-oxiran (31)

3,4 g (0,01 Mol) der Malonesterverbindung (24) wurden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, dann eine Lösung von 1,8 g (0,01 Mol) Phthalmonopersäure in 25 ml Äther zugefügt und 3 Tage lang bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kolben stehengelassen. Dann wurde mit neutraler Kaliumjodidlösung geprüft, ob alle Persäure verbraucht war. Als die Jodausscheidung nur noch gering war, wurde die ätherische Lösung mit kalter 10-prozent. Sodalösung 3-mal ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Der kristalline Rückstand konnte aus Äther umkristallisiert werden.

Ausbeute: 2,7 g (77 % d. Th.) Schmp.: 67° C

Analyse: $C_{17}H_{23}NO_7$ (353.38)

6,091 mg Substanz, 0,223 ml N₂, 739 Torr, 29,3° C

3,173 mg Substanz, 6,691 mg CO_2 , 1,830 mg H_2O

ber.: 57,78 % C 6,56 % H 3,97 % N

gef.: 57,55 % C 6,45 % H 4,02 % N

3,4-Dicarboximido-adipinsäure (32)

50,0 g (0,33 Mol) Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid werden in 600 ml Eisessig gelöst und in einer 1 Ltr-Saugflasche mit nachgeschalteter Waschflasche, versehen mit 5-prozent. Kaliumjodidlösung, der Ozonolyse unterworfen. Wird vom Reaktionsgemisch kein Ozon mehr absorbiert, kenntlich an der Jodausscheidung in der Waschflasche, wird der Eisessig im Vakuum am Rotationsverdampfer völlig abgedampft, das viskose Ozonid in 100 ml Ameisensäure und 200 ml 30-prozent. Wasserstoffperoxid-lösung gelöst und in einem 1 Ltr. Rundkolben mit Rückflußkühler auf dem Wasserbad vorsichtig bis zum Einsetzen der äußerst heftig verlaufenden Reaktion erwärmt. In Eis wird gekühlt, bis die exotherme Reaktion beendet ist. Nach 12 Stunden wird nochmals auf dem Wasserbad 2 Stunden lang erhitzt, dann die erhaltene klare Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der zurückbleibende Kristallbrei wird aus wenig Wasser umkristallisiert. Das Adipinsäurederivat fällt in 72-80 % Ausbeute in Form farbloser Kristalle an mit dem Schmelzpunkt 257 - 258° C.

Analyse: $C_8H_9NO_6$ (215,17)

4,443 mg Substanz, 7,258 mg CO₂, 1,669 mg H₂O

5,560 mg Substanz, 0,332 ml N₂, 729 Torr, 29,6° C

ber.: 44,65 % C 4,22 % H 6,52 % N

gef.: 44,58 % C 4,31 % H 6,46 % N

N-Methyl-3,4-dicarboximido-adipinsäure-dimethylester (33)

In eine Suspension von 21,5 g (0,1 Mol) 3,4-Dicarboximido-adipinsäure in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde in Anteilen eine ätherische Diazomethanlösung gegeben, bis die gelbe Farbe des Diazomethans bestehen blieb und alle Säure gelöst war. Am Rotationsverdampfer wurde der Äther verdampft und die zurückbleibenden Kristalle zunächst aus Wasser und anschließend aus Äther umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp.: 92° C

Ausbeute: 19,8 g (77 % d. Theorie)

Analyse: $C_{11}H_{15}NO_6$ (257,25)

2,962 mg Substanz, 5,568 mg CO_2 , 1,555 mg H_2O

5,456 mg Substanz, 0,284 ml N_2 , 735 Torr, 28,2° C

ber.: 51,39 % C 5,88 % H 5,45 % N

gef.: 51,30 % C 5,87 % H 5,70 % N

3,4-bis- β , β' -oxyäthyl-N-methyl-pyrrolidin (34)

In einem 500 ml Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler, mit aufgesetztem Trockenrohr, wurden 5,0 g (0,13 Mol) Lithiumalanat in 100 cm³ abs. Tetrahydrofuran suspendiert und eine Lösung von 10,0 g (0,039 Mol) N-Methyl-3,4-dicarboximido-adipinsäure-dimethylester in 250 cm³

Tetrahydrofuran so schnell zugetropft, wie die Reaktion es erlaubte. Anschließend wurde 15 Stunden lang unter ständigem Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden vorsichtig 10 ml Eiswasser zugetropft, eine weitere Stunde gerührt, dann die ausgefallenen Hydroxyde auf einer Nutsche scharf abgesaugt, in eine Extraktionshülse gefüllt und 12 Stunden lang in einer Soxhletapparatur mit Tetrahydrofuran extrahiert. Die erhaltene gelbe Lösung wurde

über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann eingedampft. Der zähflüssige Rückstand wurde im Hochvakuum aus einem Luftbad von 180 - 190° C und 2 Torr destilliert. Die farblose, viskose Base kristallisiert auch bei längerem Stehenlassen nicht. Ausbeute: 4,9 g (67 % d. Theorie)

Analyse: $C_9H_{19}NO_2$ (173,26)

2,849 mg Substanz, 6,512 mg CO_2 , 2,831 mg H_2O
5,772 mg Substanz, 0,417 ml N_2 , 738 Torr, 26,6° C
ber.: 62,40 % C 11,05 % H 8,09 % N
gef.: 62,37 % C 11,12 % H 7,99 % N

Methojodid:

Eine Probe der Base wurde in abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit einigen Tropfen Methyljodid als Methojodid gefällt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp.: 141° C

Analyse: $C_{10}H_{22}JNO_2$ (315,20)

6,810 mg Substanz, 9,483 mg CO_2 , 4,320 mg H_2O
3,483 mg Substanz, 0,138 ml N_2 , 734 Torr, 26,9° C
ber.: 38,11 % C, 7,04 % H, 4,45 % N
gef.: 38,00 % C, 7,10 % H, 4,36 % N

4,5-N-Methyl-dicarboximido-cyclopentanon-carbonsäuremethylester (35)

In einem Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit aufgesetztem Trockenrohr, wurden 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 40 ml über Natrium destilliertem Toluol fein verteilt und unter Rühren bei 100° C eine Lösung von 25,7 g (0,01 Mol) N-Methyl-3,4-dicarboximido-adipinsäure-dimethylester in 150 ml abs. Dioxan zugetropft. Anschließend wurde 8 Stunden lang bei 90° C gerührt, bis keine Natriummetallteilchen im Reaktionsgemisch mehr zu erkennen waren. Dann wurde abgekühlt, 5 ml abs. Methanol

zugefügt und über Nacht stehengelassen. Es wurde auf zerstoßenes Eis gegossen, mit Eisessig angesäuert und mit Tetrahydrofuran im Scheidetrichter ausgezogen. Durch Zusatz von Ammoniumsulfat erzielt man eine bessere Trennung von wässriger und organischer Phase. Das Ausschütteln wird dreimal wiederholt und die organische Phase anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der zähflüssige braunrote Rückstand im Hochvakuum bei 0,4 Torr aus einem Luftbad von 140-150° C destilliert. Man erhält ein farbloses, äußerst zähflüssiges Öl, das bei längerem Stehenlassen kristallin wird und, aus Alkohol umkristallisiert, in farblosen Kristallen anfällt. Eine Probe in Alkohol gelöst, gibt mit Eisen-(III)-chloridlösung eine intensive Rotviolett-färbung, beim Ansäuern mit konz. Salzsäure tritt deutlich sichtbare CO₂-Entwicklung auf, das sich mit Barytwasser nachweisen läßt. Ausbeute: 9,2 g (41 % d. Theorie) Schmp.: 104-105° C
Analyse: C₁₀H₁₁NO₅ (225,21)
5,870 mg Substanz, 11,540 mg CO₂, 2,669 mg H₂O
3,607 mg Substanz, 0,210 ml N₂, 733 Torr, 25,8° C
ber.: 53,33 % C 4,93 % H 6,22 % N
gef.: 53,65 % C 5,09 % H 6,42 % N

3,4-N-Methyl-dicarboximido-cyclopentanon-1 (36)

2,3 g (0,01 Mol) des Ketocarbonsäureesters wurden in 6 ml 6n-Salzsäure unter gelindem Erwärmen gelöst und dann bei Raumtemperatur unter wiederholtem Umschütteln 24 Stunden lang stehengelassen, bis keine Gasentwicklung mehr festzustellen war. In einem Scheidetrichter wurde dann 5-mal mit 10 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abgesaugt. Der zurückbleibende Kristallbrei wurde aus Äther

unter Zusatz von etwas Methylenchlorid zweimal umkristallisiert.

Ausbeute: 1,3 g (78 % d. Theorie) Schmp. 122° C

Analyse: $C_8H_9NO_3$ (167,17)

4,636 mg Substanz, 9,704 mg CO_2 , 2,224 mg H_2O

5,691 mg Substanz, 0,430 ml N_2 , 728,5 Torr, 26,4° C

ber.: 57,47 % C 5,43 % H 8,38 % N

gef.: 57,12 % C 5,37 % H 8,26 % N

2,4-Dinitrophenylhydrazon:

Eine Probe des Ketons wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Die ausgeschiedenen orange-gelben Kristalle wurden abgesaugt und mehrmals aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp.: 241° C (Zers.)

Analyse: $C_{14}H_{13}N_5O_6$ (347,29)

3,948 mg Substanz, 7,002 mg CO_2 , 1,336 mg H_2O

2,548 mg Substanz, 0,466 ml N_2 , 738 Torr, 26,9° C

ber.: 48,42 % C 3,75 % H 20,17 % N

gef.: 48,40 % C 3,79 % H 20,21 % N

N-Methyl-cyclopenta-c-pyrrolidin-5-ol (36a)

Darstellung analog (34) aus 1,6 g (0,01 Mol) (36) und 1,2 g (0,03 Mol) Lithiumalanat in 50 ml abs. Tetrahydrofuran. Destillation erfolgte bei 0,1 Torr und 70-80° C Luftbadtemperatur.

Ausbeute: 0,9 g (64 % d. Theorie)

Zur Darstellung des kristallinen Methobromids wurde die Base in Äther gelöst und unter Eiskühlung mit Methylbromid im Überschuß versetzt. Nach zwölfstündigem Stehenlassen bei 0° C wurde das fast quantitativ ausgefallene Methobromid abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 183° C

Analyse: $C_9H_{18}BrNO$ (236,17)

3,987 mg Substanz, 6,633 mg CO₂, 2,693 mg H₂O
4,043 mg Substanz, 0,219 ml N₂, 722,5 Torr, 28,7° C
ber.: 45,76 % C 7,69 % H 5,94 % N
gef.: 45,40 % C 7,56 % H 5,83 % N

2,3-Dicarboximido-cyclopentan-1,4-dicarbonsäure (38)

16,3 g (0,1 Mol) Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydro-phthalimid werden in 250 ml Eisessig gelöst und in einer 350 ml-Saugflasche mit nachgeschalteter Waschflasche, versehen mit 5-prozent. Kaliumjodid-lösung, der Ozonolyse unterworfen. Wird vom Reaktionsgemisch kein Ozon mehr absorbiert, kenntlich an der Jodausscheidung in der Waschflasche, wird der Eisessig im Vakuum am Rotationsverdampfer völlig abdestilliert, das viskose Ozonid in 50 ml Ameisensäure und 50 ml 30-prozent. Wasserstoffperoxid-lösung gelöst und in einem 1 Ltr-Rundkolben mit aufgesetztem Rückflußkühler auf dem Wasserbad vorsichtig bis zum Einsetzen der äußerst heftig verlaufenden Reaktion erwärmt. In Eis wird gekühlt, bis die exotherme Reaktion beendet ist. Nach 12 Stunden wird nochmals auf dem Wasserbad 2 Stunden lang erhitzt, dann wird zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden auf einer Nutsche gesammelt, scharf abgesaugt und aus 50-prozent. Ameisensäure umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp.: 248-250° C

Ausbeute: 15,5 g (68 % d. Theorie)

Analyse: C₉H₉NO₆ (227,17)

3,695 mg Substanz, 6,428 mg CO₂, 1,320 mg H₂O
6,111 mg Substanz, 0,355 ml N₂, 735 Torr, 27,6° C
ber.: 47,59 % C 3,99 % H 6,17 % N
gef.: 47,47 % C 4,00 % H 6,38 % N

2,3-Dicarboximido-cyclopentan-1,4-dicarbonensäure-di-
äthylester (39)

45,4 g (0,2 Mol) 3,4-Dicarboximido-2,5-dicarbonensäure wurden in einem Gemisch von je 100 ml Äthanol und Benzol suspendiert, mit 5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und in einem 500 ml Rundkolben, versehen mit Wasserabscheider und aufgesetztem Rückflußkühler, solange erhitzt, bis alle Säure gelöst und kein Wasser mehr abgeschieden wurde. Während der Reaktion abgeschiedener Ester wurde durch weiteren Alkoholzusatz wieder in Lösung gebracht. Beim Erkalten der klaren Lösung schied sich ein Teil des Esters in farblosen Kristallen ab. Die Kristalle wurden abgesaugt, die Mutterlauge mit Wasser in einem Scheidetrichter mehrmals gewaschen, dann mit 10-prozent. Sodalösung und schließlich nochmal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft, die erhaltenen Kristalle zweimal aus Wasser unter Zusatz von wenig Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 48,5 g (86 % d. Theorie) Schmp.: 146° C

Analyse: $C_{13}H_{17}NO_6$ (283,27)

4,157 mg Substanz, 8,377 mg CO_2 , 2,227 mg H_2O

3,513 mg Substanz, 0,162 ml N_2 , 737 Torr, 27,0° C

ber.: 55,18 % C 6,05 % H 4,95 % N

gef.: 54,99 % C 5,99 % H 5,08 % N

N-Methyl-2,3-dicarboximido-cyclopentan-1,4-dicarbon-
säure-diäthylester (40)

28,3 g (0,1 Mol) des Imidocarbonensäureesters wurden in Tetrahydrofuran gelöst und mit einer ätherischen Diazomethan-lösung versetzt, bis die Lösung gelb blieb und keine Stickstoffentwicklung mehr wahrnehmbar war (etwa 6 Stunden). Die Lösung wurde am Rotationsver-

dampfer eingedampft, bis die ersten Kristalle ausfielen; dann wurde in Eis-Kochsalz-Mischung stark gekühlt und die ausgeschiedenen Kristalle mittels Nutsche abgesaugt. Umkristallisiert wurde aus Wasser, dann nochmals aus Ligroin. Man erhält farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 135-136°C

Ausbeute: fast quantitativ

Analyse: $C_{14}H_{19}NO_6$ (297,31)

4,451 mg Substanz, 9,151 mg CO_2 , 2,481 mg H_2O

4,451 mg Substanz, 0,208 ml N_2 , 730,5 Torr, 27,2° C

ber.: 56,55 % C 6,44 % H 4,71 % N

gef.: 56,11 % C 6,24 % H 5,11 % N

N-Methyl-cyclopenta-c-pyrrolidin-4,6-bis-carbinol (41)

In einem Dreihalskolben (500 ml), versehen mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit aufgesetztem Trockenrohr, wurden 5,0 g (0,13 Mol) Lithiumalanat in 100 ml Tetrahydrofuran, über Natrium getrocknet, suspendiert und eine Lösung von 10 g (0,034 Mol) N-Methyl-3,4-dicarboximido-cyclopentan-2,5-dicarbonsäureäthylester in 250 ml abs. Tetrahydrofuran so schnell zuge tropft, wie die Reaktion es erlaubte. Anschließend wurde 14 Stunden lang unter ständigem Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden vorsichtig 10 ml Eiswasser zuge tropft, eine weitere Stunde gerührt, dann die ausgefallenen Hydroxyde auf einer Nutsche scharf abgesaugt, 3 mal mit Tetrahydrofuran gewaschen und die vereinigten Filtrate über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen am Rotationsverdampfer blieben gelbliche Kristalle zurück, die sich aus Äther-Tetrahydrofuran gut umkristallisieren ließen.

Ausbeute: 4,6 g (74 % d. Th.) Schmp.: 120 - 121° C

Analyse: $C_{10}H_{19}NO_2$ (185,27)

3,162 mg Substanz, 7,505 mg CO_2 2,921 mg H_2O

5,797 mg Substanz, 0,407 ml N_2 , 726,5 Torr, 26,9° C

ber.: 64,83 % C 10,34 % H 7,56 % N

gef.: 64,77 % C 10,34 % H 7,64 % N

Methojodid:

Eine Probe des Amins wurde in abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit einigen Tropfen Methyljodid versetzt. Sofort schieden sich farblose Kristalle ab, die aus Acetonitril umkristallisiert bei 198 - 199° C schmolzen.

Analyse: $C_{11}H_{22}NO_2J$ (327,21)

4,479 mg Substanz, 6,621 mg CO_2 , 2,718 mg H_2O

4,746 mg Substanz, 0,190 ml N_2 , 728 Torr, 27,1° C

ber.: 40,38 % C 6,78 % H 4,28 % N

gef.: 40,34 % C 6,79 % H 4,36 % N

Umsetzung von 3,4-Dicarboximido-adipinsäure mit Methylamin

21,5 g (0,1 Mol) der Imido-adipinsäure wurden in einem 500 ml Kjeldahlkolben mit 50 ml wässriger, 33-prozent. Methylaminlösung versetzt und zunächst langsam dann mit kräftiger Flamme auf einem Drahtnetz erhitzt, bis ein in die Reaktionsmischung eintauchendes Thermometer 200° C erreicht hatte. Dann wurde abgekühlt und soviel Wasser zugefügt, daß gerade alles gelöst war, wenn zum Sieden erhitzt wurde. Nach Zusatz von etwas Aktivkohle wurde 5 Minuten lang gekocht, dann durch einen Heißwassertrichter filtriert und langsam abgekühlt. Nach dem Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank wurden die ausgefallenen Kristalle auf einer Nutsche scharf abgesaugt und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Farblose Kristalle mit dem Schmp.: 170 - 171° C. Ausbeute: 17 g (76 % d. Theorie)

Analyse: $C_{10}H_{12}N_2O_4$ (224,22)

2,869 mg Substanz, 5,637 mg CO_2 , 1,388 mg H_2O

3,913 mg Substanz, 0,438 ml N_2 , 730 Torr, 26,8° C

ber.:	53,57 % C	5,40 % H	12,50 % N
gef.:	53,62 % C	5,41 % H	12,24 % N

Umsetzung mit Ammoniak:

Bei der gleichen Umsetzung mit wässriger Ammoniaklösung erhält man aus Wasser farblose Kristalle, die in den meisten organischen Lösungsmitteln äußerst schwer löslich sind und nur aus Wasser oder Dimethylformamid umkristallisiert werden können.

Ausbeute: 13,5 g (69 % d. Theorie)

Schmp.: 315 - 320° C unter Verkohlen

Analyse: $C_8H_8N_2O_4$ (196,17)

2,803 mg Substanz, 5,061 mg CO_2 , 1,049 mg H_2O

1,943 mg Substanz, 0,252 ml N_2 , 738 Torr, 29,1° C

ber.:	49,98 % C	4,11 % H	14,28 % N
-------	-----------	----------	-----------

gef.:	49,27 % C	4,19 % H	14,24 % N
-------	-----------	----------	-----------

N,N'-Dimethyl-bipyrrolidyl-(3,3') (43b)

22,4 g (0,1 Mol) des N,N'-dimethyl-diimids werden in eine Soxhlethülse gefällt und mit siedendem Tetrahydrofuran extrahiert, das sich in einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Soxhletaufsatz und Rückflußkühler befindet und in dem 10 g (0,26 Mol) Lithiumalanat suspendiert sind. Ist alles Diimid herausgelöst, wird noch 8 Stunden lang bei 60° C gerührt, dann mit Eis-Kochsalzmischung gekühlt und vorsichtig 20 ml Eiswasser zugetropft. Eine weitere Stunde wird noch gerührt, dann von den ausgefallenen Hydroxyden abfiltriert, der Rückstand 3 mal mit 40 cm³ Tetrahydrofuran gewaschen und die vereinigten Filtrate mit Natriumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 9,1 g (54 % d. Theorie)

Sdp.: 98 - 101° C bei 12 Torr

Analyse: $C_{10}H_{20}N_2$ (168,29)

Acidimetrische Bestimmung: Indikator Methylrot

Einwaage: 0,3755 g Substanz

ber.: 44,5 ml 0,1 n HCl

gef.: 43,9 ml 0,1 n HCl

Methojodid:

Eine Probe des Amins wurde in Äther gelöst und mit einigen Tropfen Methyljodid versetzt. Die sofort ausfallenden Kristalle wurden abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.: $297^{\circ}C$

Analyse: $C_{12}H_{26}J_2N_2$ (452,17)

2,774 mg Substanz, 3,252 mg CO_2 , 1,416 mg H_2O

4,073 mg Substanz, 0,243 ml N_2 , 736 Torr, $26,9^{\circ}C$

ber.: 31,87 % C 5,80 % H 6,20 % N

gef.: 31,99 % C 5,71 % H 6,58 % N

All-cis-Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (44)

80,2 g (0,3 Mol) Endomethylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthal-säureanhydrid werden in 600 ml Eisessig gelöst und in einer 1 Liter-Saugflasche ozonisiert. Wird kein Ozon mehr aufgenommen, kenntlich an der Jodausscheidung in einer nachgeschalteten Kaliumjodid-lösung, wird der Eisessig am Rotationsverdampfer im Vakuum abgesaugt. Das Ozonid wird in 100 ml Ameisensäure und 180 ml 30-prozent. Wasserstoffperoxidlösung gelöst und bis zum Einsetzen der exothermen Reaktion vorsichtig auf dem Wasserbad im 1 Ltr. Rundkolben am Rückfluß erhitzt. Dann wird in Eiswasser gekühlt bis die heftige Reaktion abgeklungen ist und anschließend noch 3 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgesaugt, bis die ersten Kristalle ausfallen. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff wird die Tetracarbonsäure ausgefällt, auf einer Nutsche scharf abgesaugt und mit

etwas Tetrahydrofuran gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man ein feinkristallines Pulver, das farblos ist und bei $181^{\circ}\text{C}^{(10)}$ (Lit.: $181 - 182^{\circ}\text{C}$) schmilzt.

Ausbeute: 66 - 70 % d. Theorie

Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure-diimid (46)

In einem 500 cm^3 Kjeldahl-kolben werden 49,2 g (0,2 Mol) Cyclopentantetracarbonsäure mit 150 ml konz. wässriger Ammoniaklösung gelöst und anfangs gelinde, dann kräftig mit freier Flamme erhitzt, bis alles Wasser verdampft ist und die Temperatur 230°C erreicht hat. Nach dem Erkalten wird die braune Schmelze in möglichst wenig heißem Wasser gelöst, mit etwas Aktivkohle 10 Minuten lang gekocht und durch einen Heißwassertrichter filtriert. Beim Abkühlen scheidet sich das Diimid in feinen Kristallen ab, die nach 12-stündigem Stehenlassen im Kühlschrank abgesaugt und nochmals aus Wasser unter Aktivkohlezusatz umkristallisiert werden.

Ausbeute: 46 - 58 % d. Th. Schmp.: $259 - 264^{\circ}\text{C}$

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (208,18)

3,708 mg Substanz,	7,026 mg CO_2 ,	1,315 mg H_2O
5,810 mg Substanz,	0,709 ml N_2 ,	735 Torr, $28,2^{\circ}\text{C}$
ber.: 51,93 % C	3,88 % H	13,46 % N
gef.: 51,71 % C	3,97 % H	13,37 % N

Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure-N,N'-dimethyl-diimid (47)

Darstellung aus 49,2 g (0,2 Mol) Cyclopentantetracarbonsäure und 120 cm^3 wässriger Methylaminlösung (33 %), analog (46).

Nach dem Umkristallisieren aus Wasser und anschließend aus Methylenchlorid werden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 62 - 70 % d. Theorie Schmp.: 232° C

Analyse: $C_{11}H_{12}N_2O_4$ (236,23)

3,690 mg Substanz, 7,565 mg CO_2 , 1,745 mg H_2O

2,424 mg Substanz, 0,263 ml N_2 , 742 Torr, 26,6° C

ber.: 55,93 % C 5,12 % H 11,86 % N

gef.: 55,95 % C 5,29 % H 12,07 % N

anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-N,N'-dimethyl-dipyrrolidin (52)

In einem 1 Ltr.-Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer und Soxhletaufsatz mit Rückflußkühler, werden 12 g (0,316 Mol) Lithiumalanat in 600 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Rühren wird zum Sieden erhitzt und aus einer Extraktionshülse 23,6 g (0,1 Mol) des N-Methyl-diimids herausgelöst. Ist alles gelöst, wird noch 15 Stunden lang am Rückfluß unter Rühren erhitzt. Dann wird mit Eiswasser gekühlt und vorsichtig 25 ml Wasser zugetropft. Anschließend wird nochmals 1 Stunde lang gerührt, die ausgefallenen Hydroxyde abfiltriert, in eine Soxhlethülse gefüllt und 12 Stunden lang mit Tetrahydrofuran im Soxhletapparat extrahiert. Die erhaltene gelbe Lösung wird über festem Kaliumhydroxid getrocknet, dann das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über Kaliumhydroxid im Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 12,8 g (71 % d. Theorie)

Sdp.: 103 - 104° C, 9 Torr

$n_D^{20} = 1,4945$

Analyse: $C_{11}H_{20}N_2$ (180,30)

acidimetrische Bestimmung: (Indikator: Methylrot)

Einwaage in vorgelegtes Wasser 112,9 mg Substanz

ber.: 12,5 ml 0,1 n HCl-Lösung

gef.: 12,45 ml 0,1 n HCl-Lösung (Feinbürette)

Die gaschromatographische Untersuchung mit dem Fraktometer 116 E von Perkin Elmer, zeigte ein Signal: Retentionszeit bei einer 2 m langen Siliconölsäule betrug 45 min.; Trägergas Helium; Strömung: 90 Nml/min. (3,5 cm Kugelhöhe bei 2,5 atm); eingespritzte Menge: 5 µl; Temperatur: 175° C; Säule: 2 m Siliconöl auf Chromosorb.

anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-N,N'-tetramethyl-dipyrrolidinium-dijodid (53)

1,8 g (0,01 Mol) des frisch destillierten Diamins werden in 15 ml abs. Äther gelöst und unter Kühlen langsam eine Lösung von 3,0 g (0,021 Mol) Methyljodid in 10 ml abs. Äther zugetropft. Sofort scheiden sich farblose Kristalle ab. Nach dem Stehenlassen über Nacht werden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und zweimal aus Acetonitril umkristallisiert. Es werden feine farblose Nadeln erhalten, die sich bei Lichteinwirkung färben.

Ausbeute: 4,1 g (88 % d. Theorie)

Schmp.: 306° C (Zersetzung, ab 290° Braunfärbung)

Analyse: $C_{13}H_{26}N_2J_2$ (464,18)

3,431 mg Substanz, 4,225 mg CO₂, 1,723 mg H₂O

4,691 mg Substanz, 0,273 ml N₂, 731,5 Torr, 25,7° C

ber.: 33,64 % C 5,65 % H 6,04 % N

gef.: 33,60 % C 5,62 % H 6,39 % N

All-cis-Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure-tetraäthylester (57)

49,2 g (0,2 Mol) Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbonsäure wurden in einer Mischung aus je 100 ml Äthanol und Benzol suspendiert und nach Zusatz von 5 ml konzentrierter Schwefelsäure am Wasserabscheider erhitzt, bis alles Wasser aus dem Reaktionsgemisch azeotrop

abdestilliert war. Die erhaltene klare Lösung wurde in einem Scheidetrichter mit 150 ml Äther versetzt, dreimal mit Wasser und schließlich mit 10-prozent. Natriumhydrogencarbonat-lösung zur Entfernung der Schwefelsäure ausgeschüttelt, dann wurde die organische Phase nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgesaugt und die zurückbleibende gelbe, ölige Flüssigkeit bei 0,4 Torr destilliert. Ausbeute: 63 g (88 % d. Theorie)
Sdp.: 176 - 180° C / 0,4 Torr

$$n_D^{20} = 1,4639$$

Analyse: $C_{17}H_{26}O_8$ (358,40)

4,389 mg Substanz, 9,120 mg CO_2 , 2,869 mg H_2O

ber.: 56,97 % C 7,31 % H

gef.: 56,70 % C 7,32 % H

All-cis-Cyclopentan-1,2,3,4-tetracarbinol (58)

In einem 2 Litr.-Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter, werden 25 g (0,66 Mol) Lithiumalanat in 400 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Rühren wird langsam eine Lösung von 100 g (0,28 Mol) Cyclopentantetracarbonsäureester in 600 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch und das Tetrahydrofuran beginnt zu sieden. Ist die gesamte Estermenge zugetropft, wird noch 5 Stunden lang unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Dann wird mit Eis gekühlt und vorsichtig mit 50 ml Eiswasser hydrolysiert, anschließend noch 1 Stunde lang gerührt und die ausgefallenen Hydroxyde auf einer Nutsche abgesaugt. Der noch feuchte Hydroxidebrei wird in eine Soxhlethülse gefüllt und 48 Stunden lang mit Tetrahydrofuran extrahiert. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert und

das zurückbleibende gelbe Öl aus einem Luftbad von 230° C bei 0,3 Torr destilliert.

Ausbeute: 43,5 g (82 % d. Theorie)

Sdp.: 230° C / 0,3 Torr

Analyse: $C_9H_{18}O_4$ (190,24)

6,521 mg Substanz, 13,681 mg CO_2 , 5,623 mg H_2O

ber.: 56,82 % C 9,53 % H

gef.: 57,25 % C 9,65 % H

syn-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-octahydro-difuran (59)

20 g Cyclopentan-1,2,3,4-tetra-carbinol werden mit der gleichen Menge Kaliumhydrogensulfat verrieben und in einer Destillationsapparatur am Hochvakuum bis auf etwa 180° C Ölbadtemperatur erhitzt. Bei etwa 160° C Badtemperatur destilliert eine farblose Flüssigkeit über, die aufgefangen wird, über Natriumdraht getrocknet und anschließend im Hochvakuum bei 2 Torr und 92-93° C rektifiziert wird.

Ausbeute: 8,5 g (52,5 % d. Theorie) $n_D^{20} = 1,4989$

Analyse: $C_9H_{14}O_2$ (154,21)

2,966 mg Substanz, 7,612 mg CO_2 , 2,456 mg H_2O

ber.: 70,10 % C 9,15 % H

gef.: 70,04 % C 9,27 % H

Die gaschromatographische Untersuchung, mit dem Fraktometer 116 E von Perkin Elmer, zeigte ein Signal.

Säule: 4 m Siliconöl auf Chromosorb.

Strömung: 9 Nml/min Helium (Kugelhöhe 3,5 cm bei 2,5 atm)
eingespritzte Menge: 5 μ l

Temperatur: 175° C

Retentionszeit: 110 min.

Tosylierung von Cyclopentan-tetracarbinol

In einem 1 Ltr. Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Trockenrohr, werden unter

Eiskühlung 95,5 g (0,5 Mol) para-Toluolsulfochlorid in 150 ml abs. Pyridin gelöst. Unter Rühren und guter Kühlung wird langsam eine Lösung von 19 g (0,1 Mol) Cyclopentan-tetracarbinol in 50 ml Pyridin zugetropft, sodaß die Temperatur nicht über +5° C ansteigt. Anschließend wird 2 Stunden lang im Eisbad gerührt, wobei sich das gebildete Pyridinhydrochlorid abscheidet. Nun wird das Reaktionsgemisch in 1 Ltr. eisgekühlte 4n-Salzsäure gegossen, die sich in einem 2 Ltr. Scheidetrichter befindet. Das sich abscheidende Tosylat wird mehrmals mit Benzol aus der wässrigen Phase ausgeschüttelt und die benzolische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Benzols verbleibt ein gelbliches Öl, das bald erstarrt und auf einem Tonteller von öligen Beimengungen befreit werden kann. Die so gewonnenen Kristalle lassen sich aus Methanol gut umkristallisieren.

Ausbeute: 26 g (54 % d. Theorie) Schmelzpunkt: 109° C

Analyse: $C_{23}H_{28}O_7S_2$ (480,61)

3,749 mg Substanz, 7,895 mg CO_2 , 1,935 mg H_2O

13,04 mg Substanz, 5,35 ml 0,02 n Ba (ClO_4)₂

ber.: 57,48 % C 5,87 % H 13,34 % S

gef.: 57,47 % C 5,78 % H 13,15 % S

Umsetzung des Ditosylats mit Natriumsulfid:

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 24 g (0,05 Mol) Ditosylat in 70 ml Äthanol unter Rühren zum Sieden erhitzt und die gesättigte Lösung von 24 g (0,1 Mol) $Na_2S + 9 H_2O$ langsam zugetropft. Nach sechsstündigem Rühren unter Rückfluß wird im Vakuum bis auf 50 ml eingeengt, der Rückstand in Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und das zurück-

bleibende Öl im Hochvakuum destilliert. Bei 108 - 110° C und 0,8 Torr geht ein farbloses Öl über, das nach einiger Zeit teilweise auskristallisierte. Die Kristalle wurden abzentrifugiert und aus Ligroin umkristallisiert. Sie zeigen einen Schmelzpunkt von 207° C. Das Öl wurde nochmals destilliert, wobei wieder ein geringer Teil des übergehenden Öles kristallisierte, der Rest jedoch seine flüssige Konsistenz beibehielt. Beide Substanzen zeigen die gleiche Elementaranalyse. Das Öl kann jedoch nicht als Reinsubstanz angesehen werden, da immer noch ein Teil der Kristalle im Öl gelöst bleibt.

Gesamtausbeute: 4,9 g (58 % d. Theorie)

Analyse: $C_9H_{14}OS$ (170,28)

Festschmelzsubstanz:

3,873 mg Substanz, 8,998 mg CO_2 , 2,859 mg H_2O

5,42 mg Substanz, 3,23 ml 0,02 n Ba $(ClO_4)_2$ -Lsg.

ber.: 63,48 % C 8,29 % H 18,83 % S

gef.: 63,40 % C 8,26 % H 19,11 % S

Flüssigkeit:

4,237 mg Substanz, 9,816 mg CO_2 , 3.045 mg H_2O

3,00 mg Substanz, 1,75 ml 0,02 n Ba $(ClO_4)_2$ -Lsg.

gef.: 63,22 % C 8,04 % H 18,70 % S

Sulfon: 1,7 g des Rohproduktes wurden in 5 ml Eisessig gelöst und langsam mit 2 ml 30-prozent. Wasserstoffperoxidlsg. versetzt. Nach zweitägigem Stehenlassen waren grobe Kristalle ausgeschieden, die sich aus Alkohol umkristallisieren ließen und einen unscharfen Schmelzpunkt von 190 - 210° C zeigten. Versuche, die Herstellung des Sulfons zu wiederholen, scheiterten, da immer nur ein nicht kristallisierendes Öl erhalten wurde, das sich bei der Destillation im Hochvakuum zersetzte.

Analyse: $C_9H_{14}O_3S$ (202,28)

4,641 mg Substanz, 9,035 mg CO₂, 2,900 mg H₂O
10,453 mg Substanz, 11,990 mg BaSO₄

ber.:	53,43 % C	6,98 % H	15,85 % S
gef.:	53,13 % C	6,99 % H	15,75 % S

Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophan (63)

In einem Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Tropftrichter und Trockenrohr, werden 150 ml Pyridin unter Kühlen mit Eis/Kochsalz und Rühren mit 46 g (0,4 Mol) Methansulfochlorid langsam versetzt und dann eine Lösung von 19 g (0,1 Mol) Cyclopentan-tetracarbinol in 50 ml abs. Pyridin zugetropft. Dabei soll die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über +5° C ansteigen. Anschließend wird 3 Stunden lang im Eisbad gerührt. Dann wird die Mischung in einen 2 Liter Scheidetrichter überführt, in dem sich 1 Ltr. 4 n Salzsäure befindet, mit Eis gekühlt. Das sich abscheidende Tetramethansulfonat wird mit Methylenchlorid mehrmals ausgeschüttelt; mit Natriumsulfat wird die erhaltene Lösung getrocknet, anschließend am Rotationsverdampfer eingedampft. Das ölig anfallende Tetramethansulfonat wurde sofort mit 100 ml Äthanol versetzt und zum Sieden erhitzt unter ständigem Rühren. Dann wurde eine gesättigte wässrige Lösung von 72 g (0,3 Mol) Na₂S . 9 H₂O zugetropft und weitere 6 Stunden unter ständigem Rühren erhitzt. Am Rotationsverdampfer wird das Reaktionsgemisch bis zu etwa einem Drittel eingedampft, mit 50 ml Eiswasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die erhaltene organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und das verbleibende Öl bei 0,1 Torr und 104 - 105° C destilliert. Ausbeute: 4,3 g (23 % d. Theorie)

Analyse: C₉H₁₄S₂ (186,33)

4,751 mg Substanz, 10,079 mg CO₂, 3,244 mg H₂O
7,19 mg Substanz, 7,63 ml 0,02 n Ba (ClO₄)₂

ber.: 58,02 % C 7,58 % H 34,43 % S
 gef.: 57,89 % C 7,64 % H 34,02 % S

syn-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophan-disulfon (72)

Das Disulfon wurde durch Oxydation des Dithioäthers wie üblich mit 30-prozent. Wasserstoffperoxidlösung in Eisessig hergestellt. Die anfallenden Kristalle konnten aus Dioxan oder Wasser umkristallisiert werden. Schmelzpunkt: 215° C

Analyse: $C_9H_{14}O_4S_2$ (250,33)

3,637 mg Substanz, 5,749 mg CO_2 , 1,832 mg H_2O

14,85 mg Substanz, 11,75 ml 0,02 n Ba (ClO_4)₂

ber.: 43,19 % C 5,63 % H 25,62 % S

gef.: 43,14 % C 5,64 % H 25,37 % S

Meßreihen zur Bestimmung der Dipolmomente von Cyclopenta-1,2c:3,4c'-N,N'-dimethyl-pyrrolidin, Cyclopenta-1,2c:3,4c'-octahydro-difuran und Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophan

Für DK-Messungen diente das Dipolmeter DM 01 der Firma Wissenschaftlich-Technische Werkstätten, Weilheim/Obb., das mit den über Kalium/Natrium getrockneten Reinsubstanzen Benzol und Cyclohexan geeicht war. Aus mehreren Meßwerten wurden nach der Methode von GUGGENHEIM und SMITH³⁰⁾ die Dipolmomente berechnet.

1.) Cyclopenta-1,2c-3,4c'-N,N'-dimethylpyrrolidin:

Probe	m_1	m_2	w_2	$\epsilon_{1,2}(20^\circ C)$
1	38,7761	0,0914	2,35 10^{-3}	2,029
2	38,0402	0,2729	7,12 "	2,030
3	37,6463	0,6930	18,075 "	2,040
4	30,2847	4,8802	138,78 "	2,144
5	23,4727	8,4640	265,03 "	2,236
6	37,4632	1,7938	45,655 "	2,067

Probe	$n_{1,2}(20^{\circ}\text{C})$	$\epsilon_{1,2}-\epsilon_1$	$n_{1,2}^2-n_1^2$
1	1,4262	$6 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-4}$
2	1,4264	7. "	11. "
3	1,4272	17. "	34. "
4	1,4333	121. "	209. "
5	1,4386	211. "	456. "
6	1,4287	44. "	77. "

Lösungsmittel: Cyclohexan

M.: 180,30 ; $\varphi_1 = 0,7791$; T = 293,2° K ;

$\epsilon_1 = 2,0228$; $n_1 = 1,4262$

$\alpha_n = 0,14$; $\alpha_\epsilon = 0,819$

$$\mu^2 = \frac{27 \cdot k \cdot T}{4 \cdot \pi \cdot N_L} \cdot \frac{M_2}{\varphi_1(n_1+2)^2}$$

$$\cdot (\alpha_\epsilon - \alpha_n) = \frac{1,443 \cdot 10^{-37}}{0,7791 \cdot 4,0228 \cdot 4,0228} \cdot \frac{180,3 \cdot 0,679}{4,0228} ; \mu = 1,18 \text{ D}$$

2.) Cyclopenta-1,2c:3,4c'-octahydro-difuran:

Probe	m_1	m_2	w_2	$\epsilon_{1,2}(20^{\circ}\text{C})$
1	38,7081	0,2810	$7,207 \cdot 10^{-3}$	2,0603
2	38,2406	0,6809	17,494 "	2,1180
3	37,7038	1,6457	41,823 "	2,2561
4	37,3155	2,2374	56,568 "	2,3567

Probe	$n_{1,2}(20^{\circ}\text{C})$	$\epsilon_{1,2}-\epsilon_1$	$n_{1,2}^2-n_1^2$
1	1,4263	$3,75 \cdot 10^{-2}$	$0,5 \cdot 10^{-3}$
2	1,4270	9,52 "	2,3 "
3	1,4290	23,3 "	5,8 "
4	1,4263	33,4 "	8,0 "

Lösungsmittel: Cyclohexan

$M_2 = 154,21$; $\varphi_1 = 0,7791$; T = 293,2° K ;

$\epsilon_1 = 2,0228$; $n_1 = 1,4262$; $\alpha_\epsilon = 5,36$; $\alpha_n = 0,138$

$\mu = 3,0 \text{ D}$

3.) Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dithiophan:

Probe	m ₁	m ₂	w ₂	ε _{1,2}
1	32,9169	0,4364	13,084 10 ⁻³	2,0785
2	38,3246	0,8848	22,566 "	2,1195
3	37,4165	2,3897	60,03 "	2,290
4	37,8872	3,9324	94,04 "	2,461
5	39,5665	0,8626	21,834 "	2,113

Probe	n _{1,2} (20° C)	ε _{1,2} -ε ₁	n _{1,2} ² -n ₁ ²
1	1,4278	5,5 10 ⁻²	5,1 10 ⁻³
2	1,4289	9,67 "	8,2 "
3	1,4334	26,7 "	21,2 "
4	1,4377	43,8 "	33,5 "
5	1,4288	9,0 "	8,0 "

M₂ = 186,33 ; g₁ = 0,7791 ; T = 293,2° K ;

ε₁ = 2,0228 ; n₁ = 1,4262 ; α_ε = 4,48 ; α_n = 3,85 · 10⁻¹

μ = 2,95 D

anti-Cyclopenta-1,2c:3,4c'-dipyrrolidin (52a)

Darstellung analog (52b) aus 20,8 g (0,1 Mol) (46) und 19 g (0,5 Mol) Lithiumalanat.

Ausbeute: 5,4 g (35 % d. Theorie)

Sdp.: 124 - 126° C, 12 Torr

n_D²⁰: 1,530

Di-perchlorat: Schmp.: 295° C (Zersetzung)

Analyse des Di-perchlorats: C₉H₁₈Cl₂N₂O₈ (353,17)

3,550 mg Substanz, 3,946 mg CO₂, 1,734 mg H₂O

3,15 mg Substanz, 0,234 ml N₂, 736 Torr, 29,7° C

ber.: 30,60 % C 5,14 % H 7,94 % N

gef.: 30,33 % C 5,47 % H 8,11 % N

Lebenslauf

Als Sohn des Apothekers Hans Seitz und seiner Ehefrau Else, geb. Sydow, wurde ich am 8. März 1936 in Hamburg geboren. Nach vierjährigem Besuch der Grundschule trat ich Ostern 1947 in das humanistische Gymnasium zu Hamburg-Harburg ein, wo ich im März 1955 die Reifeprüfung ablegte.

Meine zweijährige Praktikantenzeit in der Alten Raths-Apotheke in Winsen/Luhe bei Herrn Dr. Th. Meinel schloß ich im April 1957 mit der pharmazeutischen Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1957 begann ich das Studium der Pharmazie an der Phil.-Theol. Hochschule in Bamberg, das ich im Wintersemester 1957/58 an der Philipps-Universität in Marburg fortsetzte. Hier legte ich am 27. April 1960 die pharmazeutische Staatsprüfung ab und erhielt am 1. Mai 1961 die Bestallung als Apotheker. Nach dem pharmazeutischen Staatsexamen begann ich mit dem Chemie-Studium, das ich im Februar 1962 mit der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung abschloß. Die Diplomarbeit, unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Böhme, mit dem Thema: "Umsetzungen mit hydrierten Phthalimiden" beendete ich im Dezember 1963. Seitdem arbeite ich als Doktorand von Herrn Professor Dr. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie, wo ich auch seit Mai 1963 die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle innehabe.

Im Juni 1962 heiratete ich die Apothekerin Edith Boos; wir haben zwei Kinder.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Büsing, Dimroth, Drawert, Holleck, Kautsky, Kreutzkamp, Kuhn, Noddack, Pirson, Schmid, Schmidt, Schmitz, v. Stosch, Walcher und Zinner.

